

FACULTE DE MEDECINE CRETEIL

UNIVERSITE PARIS XII

ANNEE
1972

THESE

N^o

37

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René, Yves, Francis DAVID

Né le 26 janvier 1938 à TANNA, (Nouvelles-Hébrides)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 octobre 1972

EVALUATION DES POSSIBILITES ACTUELLES DE MESURE DU
DEBIT SANGUIN CORONAIRE CHEZ L'HOMME A THORAX FERME

Président : M. P.Y. HATT, Professeur

DITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
CRETEIL
UNIVERSITE PARIS XII**

**ANNEE
1972**

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René, Yves, Francis DAVID

Né le 26 janvier 1938 à TANNA, (Nouvelles-Hébrides)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 octobre 1972

**EVALUATION DES POSSIBILITES ACTUELLES DE MESURE DU
DEBIT SANGUIN CORONAIRE CHEZ L'HOMME A THORAX FERME**

Président : M. P.Y. HATT, Professeur

DITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

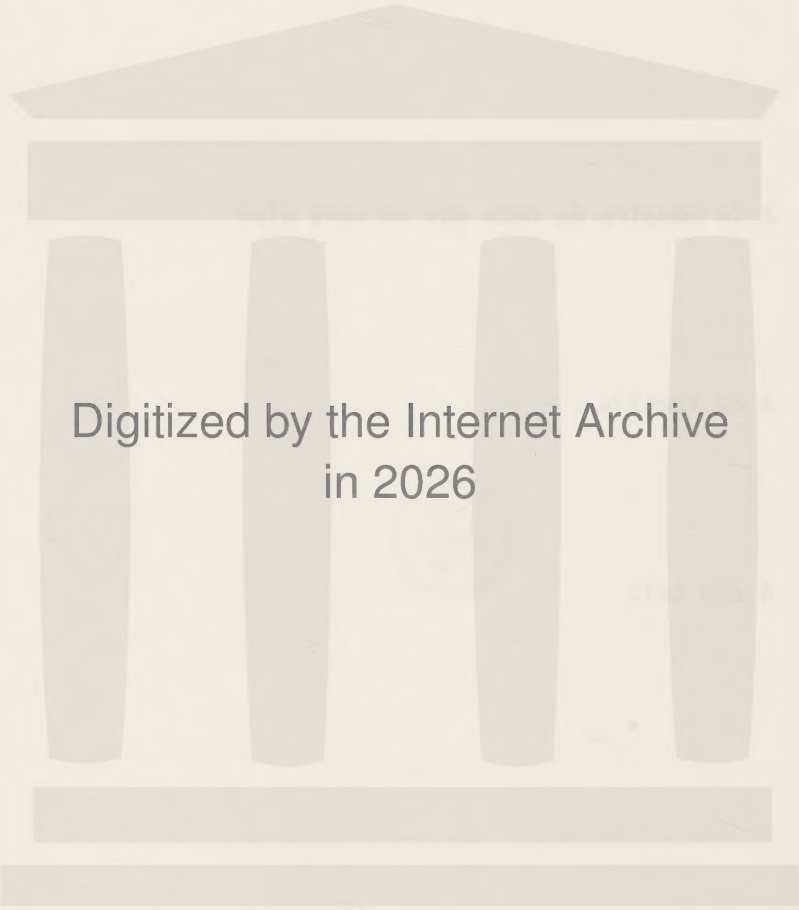
40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A la mémoire de ceux qui ne sont plus

A ma famille

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur J. HUGUIER

Monsieur le Professeur R. FAUVERT

Monsieur le Professeur G. RICHET

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Docteur J. PLESSIER

Monsieur le Docteur R. CLAISSE

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Professeur J. MARCHE

Monsieur le Professeur A. GROSSIORD

Monsieur le Professeur P.Y. HATT

Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Monsieur le Professeur P. MAURICE

Monsieur le Professeur M. CARA

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Monsieur le Docteur R. NEDEY

A Monsieur le Professeur P.Y. HATT

A Monsieur le Professeur D. LAURENT

A Monsieur le Professeur Agrégé S. SEROUSSI

A Monsieur le Professeur C. KELLERSHOHN

A Monsieur le Docteur C. RAYNAUD

A l'équipe du Service Hospitalier Frédéric Joliot

A Monsieur le Professeur G. RICHEL

A Monsieur le Professeur M. DEPARIS

A Monsieur le Professeur G. MANIGAND

A Monsieur le Docteur R. NEDEY

A Monsieur le Professeur Agrégé A. CHAPMAN

A Monsieur le Docteur F. BEAUFILS

A Monsieur le Docteur P. LOIRAT

A Monsieur le Docteur J. ROHAN

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

(Réf.: I, I8, 33, 40, 41, 42, 44, 52, 61, 71, 79, 88, 100, 105, 99,
120, 120bis, 127)

Il y a un quart de siècle environ qu'ECKENHOFF et Coll. (33) publiaient les premières mesures du débit sanguin coronaire réalisées chez l'homme à thorax fermé.

Il y avait pourtant plusieurs dizaines d'années que les physiologistes le mesuraient chez l'animal entier, à thorax ouvert ou sur une préparation de coeur isolé, utilisant rotamètres ou fluxmètres à bulles ; ces appareils sont restés pendant longtemps les références vis à vis desquelles toute nouvelle méthode de mesure de débit devait être testée.

C'est grâce au cathétérisme cardiaque droit et notamment à celui du sinus veineux coronaire que cette mesure put être réalisée chez l'homme non anesthésié et le thorax fermé.

Alors, les perfectionnements techniques croissant, le cathétérisme cardiaque gauche et celui des artères coronaires devenant routine, les fluxmètres électromagnétiques remplaçant les premiers débitmètres, de nouvelles méthodes sont apparues, utilisant notamment des indicateurs radioactifs et des détecteurs doublés " d'électroniques " de plus en plus sophistiquées ...

Actuellement de nombreuses techniques de mesure du débit sanguin coronaire sont réalisées ; elles utilisent ou non des indicateurs radioactifs ; elles nécessitent ou non le cathétérisme cardiaque ; notre propos est de les passer en revue en nous efforçant de trouver leur véritable signification ; nous laisserons volontairement de côté les divers fluxmètres électromagnétiques et ultrasoniques.

La miniaturisation permet l'installation d'émetteur récepteur ultrasonique (99) en bout de cathéter permettant l'enregistrement des courbes de vélocités sanguines ; cette technique a un bel avenir si elle permet des enregistrements continus.

La fluxmétrie électromagnétique n'est possible qu'à thorax ouvert, les instruments de recueil d'information devant être placés autour du vaisseau considéré ; une tentative au moins (18,100) a été réalisée d'installer un capteur récepteur en bout de cathéter ; cette technique reste pour le moment dans le domaine de la recherche technologique.

La mesure du débit sanguin coronaire intéresse non seulement le physiologiste et le pharmacologiste (42,44,105...) mais aussi le médecin : le chirurgien qui contrôlera la valeur de ses interventions visant à revasculariser le myocarde, le médecin qui hésite à faire opérer un malade atteint d'athérosclérose coronaire, le rééducateur qui suivra les progrès de sa physiothérapie, le radiologue qui le premier décrit les sténoses et les obstacles présents sur les coronaires (1,61,88...)...

Comme il existe de nombreuses méthodes de mesure du débit sanguin coronaire, l'on est en droit de se questionner sur leur valeur respective, sur leur véritable signification physiologique, donc sur la qualité de l'information que l'on peut en déduire.

Après avoir posé en hypothèse les qualités idéales d'une méthode de mesure de débit en général, il sera possible de savoir s'il existe ou non une méthode de base pour la mesure du débit sanguin coronaire.

La méthode de mesure doit être basée sur des concepts mathématiques permettant une formulation dont l'aboutissant est un débit vrai et non une clearance fractionnelle ; les indicateurs utilisés doivent avoir un comportement le plus proche possible du fluide qu'ils marquent ; la mesure, si elle doit être sans danger aucun pour le sujet, doit pouvoir être répétée autant qu'il est souhaitable, tant pour vérifier que le sujet est dans un état raisonnablement stationnaire, que pour suivre d'éventuelles variations, prévues ou non.

C'est en participant à un travail réalisé dans le service de Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATT, travail au cours duquel, outre une mesure du débit sanguin coronaire, était étudié le métabolisme myocardique, que nous est venue cette curiosité de revoir les différentes méthodes de mesure du débit sanguin coronaire. Nous ne saurions trop remercier tous ceux qui ont participé à ce travail et nous ont guidé, notamment Monsieur le Professeur Agrégé SEROUSSI qui nous a toujours grand'ouvert les portes de son laboratoire.

SUCCESSIVEMENT

Seront envisagés les résultats des mesures faites à l'Hôpital Emile Roux de Limeil Brevannes et surtout les diverses difficultés rencontrées dans l'interprétation des chiffres.

Puis, seront revus les divers modes de calculs proposés,

Les divers emplois qui en ont été faits,

Les diverses critiques relevées dans la littérature,

Quelques pages seront consacrées, car nécessaires à la compréhension des difficultés de mesure du débit sanguin coronaire, à quatre points de physiologie circulatoire :

- les apports artériels et les sorties veineuses du myocarde,
- l'homogénéité de la vascularisation,
- les " shunts " vasculaires intramyocardiques,
- les types de résistances vasculaires intramyocardiques,

Avant de devoir conclure.

RESULTATS PERSONNELS DES MESURES DE DEBIT SANGUIN CORONAIRE

CHEZ L'HOMME

Le travail effectué dans le service de Monsieur le Professeur HATT comportait :

- au cours d'un cathétérisme cardiaque droit aboutissant au cathétérisme du sinus veineux coronaire
- la mesure du débit sanguin coronaire
- les mesures dans le sang veineux coronaire et le sang artériel des contenus en oxygène, anhydride carbonique, glucose, acides lactique, pyruvique et gras non estérifiés
- dans le but d'apprécier le métabolisme énergétique du myocarde.

La mesure du débit sanguin coronaire a été réalisée en suivant un protocole déjà réalisé chez l'animal par LAURENT, SEROUSSI et Coll. (I20, I21, I22) :

Le cathéter de Goodale et Lubin en place dans le sinus veineux coronaire, ce qui n'était vérifié ni par l'aspect de la courbe de pression ni par l'image radiologique de la position de la sonde, mais par l'importante désaturation du sang veineux myocardique (franchement plus noir que le sang recueilli dans les cavités droites, ce qui était appréciable à l'oeil et mesurable par l'appareil de KIPP),

une aiguille de Cournand était installée dans une artère humérale ou fémorale ;

par un embout buccal, nez occlus, le patient inhalait le contenu d'un sac de 200 litres de volume contenant un mélange d'air et de 100 mCi de Krypton 85 ; le jeu alternatif d'une valve de Ruben permettait l'inhalation du contenu gazeux du sac et l'évacuation des gaz expirés vers l'extérieur par un long tuyau souple qui ne causait pas une perte de charge importante.

Le temps de saturation durait de 10 à 15 minutes ; c'est le délai nécessaire pour que les concentrations artérielles et veineuses coronaires soient égales ;

La période de saturation terminée, simultanément, on déclenchait le chronomètre, on débranchait le sac de la valve (le patient inhalait alors de l'air pur et évacuait à l'extérieur ses gaz expiratoires mêlés de Krypton 85), on prélevait des échantillons sanguins artériels et veineux coronaires - toutes les 30 secondes pendant les 2 à 3 premières minutes, puis toutes les minutes pendant les 5 minutes suivantes, puis toutes les 2 minutes jusqu'à 10 - 15 minutes environ ; une quinzaine d'échantillons artériels et veineux étaient ainsi recueillis sur un mélange hémoly-sant à base d'acide borique et de Triton X 100 ; le temps de début et de fin de recueil de chaque échantillon était noté et le temps milieu pris comme temps de recueil ; cathéters et aiguille étaient rincés au sérum salé hépariné entre chaque prélèvement, puis purgés.

Le contenu de chaque seringue était transféré dans un petit "container" cylindrique et plat fait d'un anneau de laiton et de feuilles de papier Mylar (perméable aux électrons émis par le Krypton 85) ; chaque petit container dument numéroté passait dans un compteur Béta spécial d'un modèle dérivé du compteur Geiger.

Des précautions particulières étaient prises pour transférer le sang évitant ainsi dégazage et formation de bulles ; compte tenu du bruit de fond et de la concentration des échantillons, la précision statistique des comptages était de 1 à 2 % .

Deux courbes expérimentales pouvaient être construites décrivant la décroissance des concentrations artérielle et veineuse coronaire en Krypton 85 ; voir la figure I.

Le calcul du débit était fait en appliquant la formule suivante dont nous reverrons plus loin la justification mathématique :

$$\frac{Q}{M/p.L} = \frac{C_v \text{ max}}{\int_0^{\infty} (C_v - C_a) dt}$$

Q : débit en cm^3 par minute

M : masse du myocarde en grammes

p : masse spécifique du myocarde ; dans les diverses publications elle est désignée par la lettre grecque ρ ; sa valeur est d'environ : 1,05 gramme par cm^3 .

L : coefficient de partition du Krypton ; dans les diverses publications, il est désigné par la lettre grecque λ ; sa valeur selon les auteurs est de 1 ou de 1,10.

$C_v \text{ max}$: est la concentration sanguine maximum du radioisotope (artérielle ou veineuse) observée lors de la saturation ; elle est exprimée en coups par minute et par échantillon de même volume ; la valeur de l'intégrale est calculée en nombre de coups par échantillon ; le temps ne figurant pas dans ses dimensions.

Pour simplifier, arbitrairement, les valeurs de L et p ont été prises égales à 1.

La formule devient :

$$\frac{Q}{M} = \frac{C_v \text{ max}}{S}$$

Tout aussi arbitrairement la valeur de $C_v \text{ max}$ a été choisie comme ordonnée du point où se croisaient les deux courbes artérielle et veineuse expérimentales dont les maxima ne concordaient pas ;

La surface limitée par les deux courbes est imprécise car entre les 10 et 15^e minutes ces courbes ne se rejoignent pas ; soit la surface était arrêtée au temps de fin de recueil ; soit les courbes étaient extrapolées linéairement, tout aussi arbitrairement jusqu'à un hypothétique point de rencontre, augmentant ainsi la surface ; les calculs ont toujours été effectués avec ces deux modes de calculs des surfaces.

La mesure des surfaces en cm^2 était faite par décomposition en trapèzes élémentaires, puis par sommation de ces surfaces élémentaires ; 1 cm d'abscisse correspondant à un temps t en minute ; 1 cm d'ordonnée correspondant à une concentration radioactive en coups par minute ; 1 cm^2 s'exprime donc en nombre de coups ;

Le quotient $Q/M = C_v \text{ max } / S$ s'exprime donc :

- soit en $\text{cm}^3 / \text{minute} / \text{gramme}$ de myocarde ou plutôt pour 100 grammes
- soit par un chiffre sans dimension/minute (clearance)

C'est le premier mode d'expression qui est habituellement utilisé et nous nous y sommes conformés.

Des patients étudiés, seuls trois ont eu une mesure " satisfaisante " du débit sanguin coronaire selon le protocole prévu ; deux autres ont eu des recueils incomplets ; les résultats sont dispersés autour de la valeur moyenne (20) citée par BURTON qui est de $80 \text{ cm}^3 / \text{minute} / 100 \text{ grammes}$; ils s'échelonnent de 44 à $144 \text{ ml/min.} / 100\text{g}$.

Malgré sa modestie, ce travail (qui représente cependant bon nombre d'heures de manipulations et de calculs) permet quelques réflexions :

- 1-) le cathétérisme du sinus veineux coronaire est loin d'être facile chez l'homme, même pour un cathétériseur patenté ; les variations anatomiques de son orifice dans l'oreillette droite sont telles qu'une fois sur quatre ou cinq, l'échec est assuré et de telles notions se retrouvent dans la littérature.
- 2-) même en prolongeant le temps de saturation, les concentrations sanguines maxima sont différentes et parfois de beaucoup, ce qui laisse perplexe, une fois l'expérience terminée, quant à la diffusion homogène du gaz rare dans le myocarde et le sang.

- 3-) même en prolongeant la durée du recueil, la décroissance des concentrations est interminable et les courbes restent nettement séparées, ce qui, nous le verrons plus loin, s'explique bien par les expériences de KLOCKE et Coll. (67,68) qui mettent en évidence plusieurs compartiments de taille variée et dont les courbes de rinçage sont différentes.

Ces faits sont sources de grande imprécision dans le calcul du débit (de l'ordre de 15 à 20 %).

- 4-) la mesure n'est qu'une moyenne sur 10 à 15 minutes et rien ne prouve qu'aux variations systolo-diastoliques périodiques connues du débit sanguin coronaire, il ne s'en ajoute pas du fait d'autres facteurs variant au cours de la mesure.

Cette mesure n'est pas une preuve d'état stationnaire.

- 5-) il semble difficile, une fois le premier recueil effectué, de réaliser une épreuve pharmacologique ou d'effort, puis de faire une seconde mesure ; ceci a été réalisé ; nous ne l'avons pas fait.

- 6-) l'expression des résultats sous forme d'une clearance fractionnelle nous semble plus souhaitable (on dirait simplement qu'un certain pourcentage de radioélément est épuré par minute), mais l'habitude aidant, on peut se contenter de parler de débit par unité de poids. Il ne faut pas tomber dans un certain excès qui aboutirait à fournir un débit vrai en estimant le poids du coeur d'après des abaques anatomiques ...

- 7-) on peut étudier la courbe de concentration veineuse seule : d'abord convexe vers le haut, elle s'infléchit et devient régulièrement concave vers le haut ; cette seconde partie peut être décomposée en au moins deux exponentielles ; KLOCKE et Coll. déjà cités, utilisant l'hydrogène stable, confirment l'existence d'un système multicompartmental ; dans notre exemple (figure 3) nous observons donc une décomposition en deux exponentielles caractérisées par leur pente et leur ordonnée à l'origine.

On peut calculer un débit relatif non plus selon la formulation de Kety, mais selon celle d'INGVAR et LASSEN

- soit en utilisant la pente de l'exponentielle la plus rapide et en écrivant :

$$\operatorname{tg} a = \frac{Q}{V} = \frac{Q}{M/p.L}$$

tg a étant la pente de l'exponentielle la plus rapide, ce qui amène à majorer la valeur du débit.

- soit en tenant compte des pentes et des ordonnées à l'origine des 2 exponentielles (voir figure 5) :

$$\frac{Q}{V} = \frac{Q}{M/p.L} = \frac{A_0 \operatorname{tg} a + B_0 \operatorname{tg} b}{A_0 + B_0}$$

Dans l'exemple (figure I), le débit en ml/min/100g. est de 53

de 44, si l'on extrapole la surface en effectuant les calculs selon la formule de KETY.

Toujours dans le même cas, mais en utilisant la formulation d'INGVAR et LASSEN, le débit, dans les mêmes unités est de 69, si l'on ne considère qu'une seule exponentielle

de 42, en utilisant la moyenne des deux exponentielles pondérées par leurs ordonnées à l'origine;

deux résultats semblent voisins : 42 et 44 ml/min/100g.

- 8-) un calcul analogue peut être effectué en traitant non plus la courbe de décroissance veineuse, mais la courbe obtenue en soustrayant la décroissance artérielle de la décroissance veineuse. Là intervient la notion de temps de transit ; il est de l'ordre de 10 à 15 secondes, donc petit, et on peut le considérer arbitrairement comme nul.

On obtient ainsi deux exponentielles de pentes et d'ordonnées à l'origine différentes de celles composant la décroissance veineuse.

Le calcul de débit fournit, toujours dans les mêmes unités :

avec l'exponentielle rapide seule : 78

avec la moyenne pondérée des deux : 48

ce second résultat est voisin des deux précédents (42 et 44).

Ce qu'on peut en dire, c'est que ces modes de calculs ont déjà été faits par d'autres auteurs et que 42, 44 et 48 ml/min/100 g. sont des valeurs de débit assez voisines ; la valeur réelle est donc peut être assez proche de cette valeur moyenne ; il semble logique tout au moins dans ce cas - si l'on effectue le calcul selon la formule de KETY, d'extrapoler la surface - et si l'on utilise la formule d'INGVAR et LASSEN, de tenir compte de deux exponentielles, que l'on s'adresse à la décroissance veineuse ou à la différence veino-artérielle.

9-) en fait ce qui ressort des deux paragraphes précédents c'est que la courbe de rinçage est au moins bi - si ce n'est pluri - exponentielle et que les divers modes de calculs sont applicables, fournissant des résultats assez divers.

10-) enfin les risques de la méthode nécessitant un cathétérisme cardiaque ne sont pas minimes, les antibiotiques n'ayant pas tout résolu...

Les dangers des radiations ionisantes émises par le Krypton 85 sont mineures, bien que la période de ce radioélément soit longue, car son temps de séjour dans l'organisme est bref.

LES PRINCIPES MATHÉMATIQUES PERMETTANT UN CALCUL DE DÉBIT

(Réf : 5,7,20,26,37,40,54,56,62,63,68,71,73,76,92,96,125,
131,135,136,137)

Successivement :

1. le principe de FICK
2. le principe de STEWART et HAMILTON
3. le principe de KETY et SCHMIDT
4. le principe d'INGVAR et LASSEN

Ces deux derniers étant des "principes indirects de FICK"

5. les fonctions des temps de transit.

Pour chaque principe, il sera envisagé :

- outre le mode de calcul
- l'homogénéité des résultats par l'équation aux dimensions
- les possibilités d'application à la mesure du débit sanguin coronaire.

LE PRINCIPE DE FICK

énoncé en 1870 ...

- . soit un volume V , traversé par un fluide à débit constant Q
- . ce volume a une entrée et une sortie où l'on peut prélever des échantillons de fluide,
- . soit une substance S dont la concentration dans le fluide est S_e à l'entrée et S_s à la sortie,
- . si cette substance est captée par ce volume, S_e est supérieur à S_s et la quantité captée est :

$$S_c = (S_e - S_s) \cdot Q, \text{ en une unité de temps}$$

le débit est donc :

$$Q = \frac{S_c}{S_e - S_s}$$

On peut donc à partir du principe de FICK calculer un débit si l'on peut mesurer S_c , S_e , S_s .

L'équation aux dimensions permet de vérifier que Q a bien les dimensions d'un débit :

$$(Q) = (M).(T)^{-1}.(M)^{-1}.(L^{-3})^{-1} = (L)^3.(T)^{-1}$$

ce qui est bien la dimension d'un débit...

On peut appliquer le principe de FICK pour mesurer le débit sanguin coronaire, à condition :

- . de mesurer la captation d'une substance par le coeur (par détection externe de radioactivité on peut y arriver de manière indirecte)
 - . d'échantillonner dans le sang artériel, ce qui est facile
 - . et dans le sinus veineux coronaire, ce qui l'est déjà moins, en admettant que les concentrations dans le sinus coronaire sont représentatives de tout le drainage veineux du coeur ...
 - . Il est enfin fondamental de rappeler que pour que cette règle de trois soit valable, il faut s'assurer que pendant la période de mesure, tant le débit que les concentrations en amont et en aval du coeur, restent constants (figure 6).
 - . Il est toutefois possible d'appliquer le principe de FICK même si les concentrations varient, le débit restant toutefois constant ; il faut alors pouvoir enregistrer, en continu ou presque, les variations de ces concentrations et tenir compte du temps de transit de l'indicateur à travers l'organe.
- ZIERLER (136) a défini ces conditions et concluait sur un mode un peu pessimiste, disant qu'il était souvent plus facile de fournir un chiffre de débit que d'affirmer sa stabilité ... (figure 6bis)

LE PRINCIPE DE STEWART et HAMILTON

énoncé en 1898 par STEWART et appliqué en 1928 par HAMILTON au débit cardiaque avec un colorant ...

- . soit un volume V, ayant une entrée E (où l'on peut injecter un indicateur) et une sortie S (où l'on peut échantillonner), traversé par un fluide à débit constant Q,

- si l'on admet que le fluide sortant ne recircule pas, que tout l'indicateur injecté suit parfaitement les mouvements du fluide et sortira du volume sans être ni détruit, ni capté,
- s'il est possible de connaître la concentration de l'indicateur dans le fluide sortant du temps $t = 0$ au temps où tout l'indicateur aura quitté le système,
- on peut écrire que la quantité d'indicateur injecté en amont est égale à la somme de ce qui sort à chaque instant très bref du temps initial à un temps infini ou suffisamment long pour que tout l'indicateur soit sorti :

$$m_0 = \int_0^{\infty} dm$$

et puisque $dm = C(t) \cdot Q \cdot dt$, $Q = \frac{m_0}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt}$

$\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt$ représente la surface comprise sous la courbe de concentration (figure 7a) ; on peut aisément mesurer cette aire par planimétrie ; l'aire étant exprimée en unité arbitraire de surface de dimension : $(C) \cdot (T)$; alors $Q = M/S$

l'équation aux dimensions confirme que Q a bien les dimensions d'un débit :

$$(Q) = (M) \cdot (M)^{-1} \cdot (L^{-3})^{-1} \cdot (T)^{-1} = (L)^3 \cdot (T)^{-1} \quad \text{ce qui fait un}$$

débit vrai en unité de volume par unité de temps ; cette équation est vraie quelle que soit la forme de la courbe de concentration à la sortie du système, s'il n'y a pas de recirculation.

S'il y a une recirculation, il est possible de faire un artifice qui va permettre de l'éliminer mathématiquement (figures 7b,c,d) :

le principe consiste à extrapoler la décroissance de la courbe de concentration au-delà du temps où apparaît la recirculation ; pour ce faire, il faut admettre que le volume V est une chambre de mélange, c'est à dire a une courbe de rinçage monoexponentielle ; ceci offre l'avantage unique (pour cette courbe) de devenir linéaire en coordonnées semi-logarithmiques (l'extrapolation n'est possible que sur une fonction linéaire).

On démontre aisément que la courbe de décroissance est une exponentielle.

Si juste après l'injection, il se trouve dans le volume V la quantité d'indicateur m_0 , sa concentration sera $C_0 = m_0 / V$;

à chaque instant il sort de ce volume une quantité d'indicateur $dm = -C(t) \cdot Q \cdot dt$ or $C(t) = m(t) / V$

$$\text{donc } dm = -m(t) \cdot Q / V \cdot dt \quad dm / m(t) = - Q / V \cdot dt$$

$$\log m(t) = - Q / V \cdot t + k$$

on calcule la valeur de k pour $t = 0$; $\log m(0) = k$

d'où l'équation donnant la quantité d'indicateur restant dans le volume V :

$$\log m / m_0 = - Q / V \cdot t \quad \text{ou} \quad m(t) = m_0 \cdot e^{-Q / V \cdot t}$$

cette dernière équation signifie que la quantité d'indicateur restant dans le volume V décroît avec le temps sur un mode exponentiel ; la concentration d'indicateur décroît sur le même mode :

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-Q / V \cdot t}$$

ou en utilisant les logarithmes :

$$\log C(t) = \log C_0 - Q / V \cdot t$$

cette dernière formule signifie que la décroissance du $\log$ de la concentration est une fonction linéaire du temps ; la pente de cette droite sera d'autant plus accusée que Q (le débit) sera plus grand et que le volume (V) de la chambre sera plus petit, quelle que soit la quantité m_0 injectée.

Cette quantité Q/V , souvent désignée dans la littérature par la lettre grecque Λ , a pour dimension l'inverse d'un temps ; Q/V est la clearance fractionnelle du système ou le pourcentage d'indicateur évacué par unité de temps, ou le pourcentage du volume renouvelé par unité de temps.

V/Q qui est l'inverse de la clearance fractionnelle a la dimension d'un temps ; on démontre que c'est le temps de transit moyen des éléments du fluide à travers la chambre, nous y reviendrons.

En pratique, étant donné une courbe de rinçage avec recirculation, on décompose, pour la mesurer, la surface comprise sous cette courbe en deux parties, la 1^{ère} qui peut s'apprécier par planimétrie et la 2^e qui se calcule en estimant le rinçage monoexponentiel (figure 8) avant l'apparition de la recirculation et en extrapolant linéairement au-delà de celle-ci.

Ce principe est inapplicable à la mesure du débit sanguin coronaire, car :

- . Il est quasi impossible chez l'homme d'injecter une quantité précisément connue d'indicateur simultanément dans les deux coronaires sans qu'il y ait reflux dans l'aorte, donc perte d'indicateur
- . Il faudrait, en échantillonnant dans le sinus veineux coronaire, être sûr que la concentration d'indicateur observée soit représentative de celle des autres voies de drainage du cœur ; selon MEIER et ZIERLER (92), si le myocarde peut être représenté par un système à plusieurs entrées et sorties, la mesure du débit peut être significative à condition que les voies où se font injection et prélèvements soient de grosses branches du système ; mais l'interprétation reste tout de même très délicate.
- . On peut à la rigueur injecter l'indicateur à contre-courant dans le sinus coronaire et échantillonner en aval du site d'injection, mais ce n'est que le débit veineux du sinus qui n'est qu'une fraction du débit coronaire.

LE PRINCIPE DE KETY

date de 1944 ; c'est aussi un " FICK indirect ".

Soit un volume V traversé par un débit constant Q ; il a une entrée et une sortie ; on peut échantillonner en amont et en aval de ce volume ; on peut injecter un indicateur en amont de ce volume non plus en instantané mais en continu ; il n'y a pas de recirculation.

L'injection continue de l'indicateur étant commencée, la concentration dans le fluide d'amont sera égale à :

$$C_e = q/Q \text{ rapport des débits d'indicateur et de fluide ;}$$

l'indicateur va pénétrer le volume V et s'y accumuler progressivement ; la concentration dans le fluide d'aval (qui est égale à la concentration dans le volume V), d'abord nulle, va s'élever progressivement pour atteindre un maximum égal à la concentration d'entrée ; le volume V sera alors saturé (figure 9).

la quantité d'indicateur qui s'accumule dans la chambre à chaque instant très bref est :

$dm = Q.(C_e - C_s).dt$ en appliquant le principe de FICK et en considérant le temps de transit comme très bref, la quantité totale accumulée lorsque C_e et C_s sont égaux est :

$$m = \int_0^{\infty} dm = Q \cdot \int_0^{\infty} (C_e - C_s).dt \quad \text{d'où l'on}$$

calcule Q :

$$Q = \frac{m}{\int_0^{\infty} (C_e - C_s).dt}$$

Q a bien les dimensions d'un débit, il est facile de le vérifier.

Si m, C_e et C_s sont mesurables, alors cette formule permet le calcul d'un débit vrai ; mais m n'est pas toujours mesurable ; l'idée de KETY a été de substituer à la valeur de m la valeur :

$m = (C_e \text{ ou } C_s).V$, car à l'équilibre ces deux concentrations sont égales et mesurables ; l'équation devient :

$$Q/V = \frac{C_e \text{ ou } C_s}{\int_0^{\infty} ()}$$

Q/V est alors un débit fractionnel par unité de temps et par unité de volume d'organe ;

Sa dimension est celle de Q/V , soit l'inverse d'un temps, donc une clearance fractionnelle et non plus un débit vrai.

N.B. Il a été démontré possible de mesurer le débit non plus pendant la phase de saturation du volume, mais pendant la phase de désaturation (figure 9 bis) ; la formule reste la même, mais C_e et C_s changent de place puisque la concentration veineuse devient supérieure à la concentration artérielle ; les deux surfaces S et S' étant équivalentes, ce qui est expérimentalement démontré.

On peut appliquer le principe de KETY pour mesurer le débit sanguin coronaire

l'administration de l'indicateur en continu étant suivie sur des mesures répétées des concentrations artérielles et veineuses (avec la réserve que l'on sait sur les différentes voies de drainage du myocarde),

mais, on ne peut attendre de cette mesure qu'une valeur de clearance fractionnelle; il en serait tout autrement si l'on pouvait connaître m la quantité d'indicateur fixée par le coeur ;

dans l'expression du résultat, il est habituel de faire figurer non pas un débit par unité de volume de myocarde, mais par unité de poids, tenant compte de la relation unissant masse, volume et masse spécifique du coeur (valeur connue : $1,05 \text{ g/cm}^3$); on introduit également un autre coefficient nommé coefficient de partition de l'indicateur entre le sang et le myocarde; ce coefficient L est égal au rapport des concentrations d'indicateur maxima observée in vitro dans un broyat de myocarde et dans le sang; $C_{\text{max}}(\text{myocarde}) = L.C_{\text{max}}(\text{sang})$.

la valeur de L varie selon les indicateurs; nous reviendrons plus loin sur les discussions qu'il a suscitées.

L'APPLICATION PAR INGVAR et LASSEN

d'une idée émise par KETY en 1949, date de 1962.

- soit un volume V traversé par un débit constant Q , ayant une entrée E et une sortie S ; on peut injecter en amont de la chambre un indicateur en continu ; cet indicateur va saturer ce volume ; le volume étant saturé, on interrompt l'administration de l'indicateur et on peut essayer de calculer un débit à partir de l'équation de rinçage déjà vue dans le principe de STEWART et HAMILTON en reprenant l'équation sous sa forme logarithmique :

$$\text{Log } (m/m_0) = - Q/V.t$$

la fraction d'indicateur restant est proportionnelle au temps et au rapport Q/V ;

Q/V est la pente de la droite de rinçage observée en reportant les points expérimentaux sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques ;

Q/V est la clearance fractionnelle de ce volume traversé par un débit Q ; sa dimension, on l'a déjà vu, est l'inverse d'un temps (figure I0) ;

V/Q , qui est l'inverse de Q/V , a la dimension d'un temps et c'est le temps de transit moyen de l'indicateur à travers le volume V ; par définition de la moyenne, le temps de transit moyen T_m est égal :

$$T_m = \frac{I}{m_0} \int_0^{\infty} t \cdot dm \quad \text{or :} \quad \int_0^{\infty} t \cdot dm = \int_0^{\infty} m \cdot dt$$

$$T_m = \frac{I}{m_0} \int_0^{\infty} m_0 \cdot e^{-Q/V.t} = \frac{m_0}{m_0} \cdot \left(-\frac{I}{Q/V} \right) \cdot \left(e^{-Q/V.t} \right)_0^{\infty}$$

$$\text{d'où} \quad T_m = V/Q \quad (\text{figure I0bis})$$

N.B. Le caractère monoexponentiel de la courbe de rinçage est obligatoire pour ce mode de calcul ; mais l'expérience montre que, lorsque le temps d'observation est suffisamment long, la décroissance est bi - sinon pluri - exponentielle.

Certains auteurs ne considèrent que le début de la courbe avant l'apparition des exponentielles plus lentes.

D'autres, dont INGVAR et LASSEN, proposent plusieurs solutions :

- a) soit considérer la pente du début de la décroissance et écrire que $C'_{t=0} = Q/V$, ceci à condition que la saturation des divers compartiments soit identique,

- b) soit considérer la courbe expérimentale comme bi-exponentielle et de calculer un flux moyen en tenant compte sur un graphique semi-logarithmique des pentes et des ordonnées à l'origine des deux droites qu'on a obtenues par décomposition de la courbe (figure 10ter) :

$$Q/V = \frac{a.A_0 + b.B_0}{A_0 + B_0}$$

ceci à condition également que le coefficient de partage soit le même dans les deux compartiments, nous y reviendrons.

Ce procédé est applicable à la mesure d'un débit sanguin coronaire relatif

en injectant dans une coronaire une substance radioactive,
 en suivant la décroissance de la radioactivité détectée et enregistrée par une sonde externe précordiale,
 en reportant en coordonnées semi-logarithmiques la courbe expérimentale,
 on obtient soit une droite, soit une courbe qu'on peut décomposer en deux ou plusieurs droites.

Comme pour le principe de KETY, le résultat est exprimé non en débit par unité de volume de myocarde, mais par unité de poids ; de plus on introduit également le coefficient de partition L , dont on a déjà vu la signification ; certains auteurs préfèrent parler de débit par unité de poids, d'autres plus rigoureux à notre sens conservent l'expression de clearance fractionnelle.

Cette notion de coefficient de partition est en fait un trucage introduit par les physiologistes ; en effet, le coeur n'est pas assimilable à une chambre unique, mais à un volume V dans lequel l'indicateur va diffuser à partir du compartiment vasculaire ; à l'équilibre, lorsque les concentrations artérielle et veineuse sont égales, la concentration dans le volume V est inférieure, égale, voire supérieure, à la concentration vasculaire ;

L = rapport des concentrations tissulaires et sanguine.

L'équation de KETY devient lorsqu'on fait intervenir ce coefficient de partition :

$$\frac{Q}{M/p.L} = \frac{C_s}{\int_0^{\infty} (C_s - C_e).dt}$$

Celle d' INGVAR et LASSEN :

$$\frac{Q}{M/p.L} = \text{pente de l'expo. unique ou } \frac{a.A_0}{A_0} + \frac{b.B_0}{B_0}$$

on déduit facilement dans les deux cas la valeur de Q/M qu'on exprime en cm³/minute/100 g. de myocarde.

Ce coefficient de partition est pernicieux :

- . en effet, il signifie que le système comporte au moins deux compartiments, alors que les calculs bien souvent ne sont faits en ne considérant qu'une exponentielle,
- . en effet, quand les calculs sont faits en tenant compte du caractère pluricompartimental, on admet presque comme un fait acquis que ce coefficient est le même dans tous les compartiments, ce qui reste à démontrer ...
- . en effet, ce coefficient n'a pas une valeur bien précise : il n'est pas mesurable chez l'homme in vivo ; il ne l'a été que sur des fragments de tissu d'animaux in vitro ou in vivo (par biopsie myocardique).

L'idéal serait de disposer d'un indicateur qui ne diffuse pas hors du système vasculaire ou de trouver un procédé qui permette de considérer que la courbe de rinçage de l'indicateur ne correspond qu'au rinçage vasculaire et non tissulaire ; l'allure mono ou pluri compartimentale de cette courbe permettrait de mieux envisager l'homogénéité ou l'hétérogénéité de la vascularisation myocardique.

Il est encore évident que ce coefficient de partition varie selon :

- les indicateurs
- leur diffusibilité dans les tissus
- la richesse des tissus en vaisseaux, donc la distance entre les capillaires
- le débit capillaire
- le temps de saturation, donc la réalisation du protocole expérimental

ce qui fait beaucoup d'inconnues et d'imprécisions, sans compter que dans un coeur pathologique, ce coefficient n'est pas le même que pour un coeur sain, et pas le même d'une région à l'autre.

LA NOTION DE TEMPS DE TRANSIT

d'un indicateur à travers un système a été bien analysée par ZIERLER depuis 1954 (92,135,136,137) ; cette étude permet d'unifier les calculs précédents, les justifiant et les généralisant.

Soit un lit vasculaire aussi complexe et ramifié qu'on peut le souhaiter ; il a une entrée et une sortie ; les débits d'entrée et de sortie sont égaux ; il n'y a pas de pools stagnants ; les particules d'indicateurs ont le même devenir que celles du fluide qu'elles marquent ; il n'y a pas de recirculation.

L'injection en E d'une quantité connue q d'indicateur est suivie d'une concentration variable à la sortie ; le débit est, on l'a déjà démontré :

$$Q = \frac{q}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt}$$

On peut introduire la fonction : $h(t) = Q/q \cdot C(t)$

cette fonction donne la fraction d'indicateur injecté sortant du système par unité de temps ;

c'est aussi :

- . l'histogramme des temps de sortie
- . ou la fonction de fréquence des temps de transit

- . ou la courbe représentative de la probabilité pour une particule d'indicateur de sortir du système à un temps donné ; la somme des probabilités pour que tout l'indicateur sorte au bout d'un temps infini est bien égal à 100 % :

$$\int_0^{\infty} h(t) \cdot dt = 1 \quad \text{puisque}$$

$$" = \frac{Q}{q} \int_0^{\infty} C(t) \cdot dt = 1$$

on démontre simplement, sans qu'il soit besoin comme précédemment de faire une hypothèse sur le caractère monoexponentiel des courbes de rinçage, que :

$$T_m = \frac{V}{Q} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C(t) \cdot dt}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt}$$

$$T_m = \int_0^{\infty} t \cdot h(t) \cdot dt$$

Il devient alors possible de retrouver par le calcul l'équation de KETY, liant Q, V et $C(t)$

D'une manière générale

sans détailler les démonstrations, il est possible à l'aide de la fonction $h(t)$ d'établir des formules permettant un calcul de débit :

- soit débit relatif
- soit débit vrai
- soit après une injection instantanée d'indicateur
- soit pendant une perfusion continue d'indicateur

MEIER et ZIERLER démontrent que - si l'on utilise des indicateurs radioactifs - un débit relatif peut s'obtenir par détection externe seule, tandis qu'un débit vrai nécessite outre la détection externe un échantillonnage en aval de l'organe.

Il est à remarquer tout de même :

- a) que les formules établies par MEIER et ZIERLER ne tiennent pas compte du caractère mono ou pluri compartimental,
- b) que les formules établies avec un modèle mono ou bi compartimental donnent des courbes se rapprochant plus ou moins des courbes expérimentales ...
- c) les calculs établis à partir des mêmes données expérimentales

soit avec les formules exponentielles

soit avec les formules dérivées de la fonction du temps de transit

ne donnent pas de résultats comparables.

Il est difficile de départager ces méthodes, mais il semble que les formules ne comportant pas de coefficient de partition soient préférables ; mais elles sont très contraignantes, car l'indicateur doit marquer très précisément le sang et non diffuser hors du secteur vasculaire ...

Pour ne les citer, sans les démontrer, voici les formules générales de MEIER et ZIERLER :

- a) par détection externe, on n'obtient qu'un débit relatif :

. soit après administration instantanée d'indicateur :

$$\frac{Q}{V} = \frac{C_{\max}}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt}$$

. soit après administration continue d'indicateur :

$$\frac{Q}{V} = \frac{\text{débit d'entrée de l'indicateur}}{\text{pente constante de radioactivité externe}}$$

b) en combinant détection externe et prélèvements veineux

. si l'entrée est instantanée

$$Q = \frac{\text{pente de décroissance de radioactivité externe}}{\text{concentration radioactive en aval}}$$

. si l'entrée de l'indicateur est continue :

$$Q = \frac{\text{débit d'entrée} - \text{pente externe de radioactivité}}{\text{concentration radioactive en aval}}$$

ou encore :

$$Q = \frac{\text{dérivée seconde de la radioactivité externe}}{\text{dérivée première des concentrations R.A. en aval}}$$

l'équation aux dimensions permet de vérifier que les 5 équations citées sont homogènes.

Ces méthodes sont applicables à la mesure du débit sanguin coronaire, dans la mesure où il est possible de connaître dans les mêmes unités :

- la fonction d'entrée d'indicateur
- la radioactivité externe précordiale
- la concentration radioactive dans le sang veineux avec les habituelles réserves concernant le sang veineux coronaire.

LA MESURE DU DEBIT SANGUIN CORONAIRE SELON LA METHODE

DE KETY ET LES UTILISATIONS QUI EN ONT ETE FAITES

(Réf : 24,33,35,47,60,72,109,110,114,117,119,121,122)

C'est la première méthode de mesure qui a été utilisée chez l'homme à thorax fermé.

Pendant longtemps elle a fait figure de référence ; expérimentalement en effet elle donnait des résultats concordants avec les mesures effectuées à l'aide du rotamètre ou de fluxmètres à bulle.

Le protocole de KETY était le suivant (33) :
au cours d'un cathétérisme cardiaque droit, une sonde de GOODALE et LUBIN est positionnée dans le sinus veineux coronaire ; la bonne position de la sonde est attestée par :

- . l'oxymétrie : comparativement au sang veineux mêlé, le sang du sinus est beaucoup plus désaturé,
- . l'image radiologique de la position de la sonde
- . le contrôle manométrique qui objective un tracé veineux et non plus auriculaire

une aiguille de COURNAND est placée dans une artère humérale ou fémorale,

à l'aide d'un masque ou d'un embout buccal, le sujet respire un mélange gazeux fait d'azote, d'oxygène et de protoxyde d'azote ; simultanément du sang est recueilli dans l'artère et le sinus pendant une dizaine de minutes ;

secondairement, le contenu en protoxyde est dosé à l'appareil de VAN SLYKE et les résultats portés en coordonnées cartésiennes (figure II)

on observe deux courbes qui se rejoignent témoignant ainsi de la saturation du myocarde en protoxyde.

Le calcul du débit se fait selon la formule déjà vue :

$Q/M = L/p.C_{max}/S.100$ en $cm^3/minute/100$ g. de coeur.

Il faut apprécier S par planimétrie et exprimer la surface en unités conventionnelles de dimensions (C).(T)

L est le coefficient de partition ; sa valeur n'est pas mesurable chez l'homme in vivo ; elle a été mesurée in vitro sur des tissus animaux en comparant les concentrations de protoxyde dans un broyat de myocarde et dans le sang ; elle a été calculée in vivo chez l'animal en comparant les débits mesurés par le rotamètre et le protoxyde d'azote ; sa valeur, selon les auteurs, varie de 0,95 à 1,15 ; certains prennent soit $1,10$, soit 1 ;

p est la masse spécifique du myocarde : environ $1,05 \text{ g/cm}^3$; en toute première approximation, on peut prendre $L/p = 1$ la formule devient alors : $Q/M = C_{\text{max}}/S$.

Diverses variantes ont été proposées :

- 1/ recueillir le sang à partir de l'arrêt de l'inhalation du mélange, une fois la saturation faite ; un travail expérimental (I22) a montré que les surfaces limitées par les courbes de saturation et de désaturation étaient identiques
- 2/ pour éviter le recueil de nombreux échantillons artériels et veineux, il a été proposé de soustraire en continu et lentement sur 10 minutes un échantillon artériel et veineux, ce qui offre l'avantage de moyenniser les concentrations artérielles et veineuses ; la différence de concentration artério-veineuse multipliée par le temps de recueil fournit théoriquement la même surface que celle limitée par les deux courbes construites point par point ; un échantillon final artériel ou veineux est prélevé fournissant la valeur C_{max} ; ainsi on passait de 15 à 20 échantillons à 3 seulement ; KETY a critiqué cette méthode qui a pourtant un fondement mathématique convenable (figure I2) (Réf.60,72).
- 3/ au lieu d'inhaler le gaz, il a été proposé, au moins chez l'animal (I22) de l'injecter en solution dans le sérum physiologique dans l'oreillette gauche par un cathétérisme transeptal, le gaz était alors un gaz rare radioactif ; cette variante permet en plus du débit coronaire, la mesure du débit ventriculaire G.

L'indicateur a été pendant longtemps le protoxyde d'azote ; son dosage sanguin réalisé au début à l'aide de l'appareil de VAN SLYKE a été fait ensuite par spectrométrie infra-rouge (35), puis par chromatographie gazeuse (47) ; cette dernière technique est précise et permet d'apprécier des différences de concentration entre artère et veine de l'ordre de 1% de la concentration maximum ; au protoxyde a succédé l'antipyrine marquée par le radio-iode I31 (72) ; son espace de diffusion est l'eau totale de l'organisme ; elle est administrée par perfusion veineuse continue et le recueil se fait pendant la saturation ; le coefficient de partition L a été mesuré chez le chien par biopsie myocardique ; sa valeur est d'environ 1 ; les résultats expérimentaux concordent avec ceux du protoxyde chez le chien ; la durée de la saturation est plus brève environ 2 minutes $\frac{1}{2}$ au lieu de 10 avec le protoxyde chez le chien, ce qui est un gain de temps mais oblige à précipiter les recueils successifs ; l'utilisation de l'iode antipyrine chez l'homme n'a pas souvent été réalisée ; les gaz rares radioactifs (24, 121) Xénon I33 et Krypton 85 sont d'un maniement plus pratique en ce qui concerne leur mesure de concentration sanguine ; l'irradiation subie par le sujet est modeste : tout au plus les bronches et la trachée sont les plus exposées, surtout avec le Krypton dont l'émission Bêta est importante ; le coefficient de partition est de : $L = 0,7$ pour le Xénon et $L = 1$ pour le Krypton ; nous ne nous étendrons pas plus longuement sur les procédés de mesure des concentrations radioactives.

Les résultats : (I09,I10)

- a) chez l'animal, ils concordent à $\pm 12\%$ avec ceux fournis par rotamètre et fluxmètre à bulle, ce qui est une bonne concordance, paraît-il :
- b) chez l'homme : si l'on prend $L = 1$ pour le protoxyde et le Krypton et $L = 0,7$ pour le Xénon, les chiffres donnés vont de 66 à 93 cm³/minute/100 g.
- c) la reproductibilité :
 - au cours d'un même cathétérisme est bonne
 - d'un cathétérisme à un autre, aussi, tant au repos qu'au cours d'épreuves d'efforts quantifiées

- bonne aussi d'un laboratoire à un autre.

- d) il semble cependant que plus les chiffres de débit sont élevés, plus grande est la dispersion ; parler de reproductibilité reste bien difficile car réaliser plus de 2 mesures au cours d'un cathétérisme est un petit tour de force ...

Cette méthode a un avantage : elle nécessite un cathétérisme du sinus veineux coronaire, ce qui permet une étude plus aisée du métabolisme myocardique ; mais c'est aussi un de ses inconconvénients :

- . car le sinus veineux coronaire, s'il est d'accès facile chez le chien, l'est beaucoup moins chez l'homme même dans des mains entraînées ; une fois sur 4 ou 5 on ne peut le cathétériser ,
- . le cathétérisme a ses inconconvénients propres qui sont trop connus pour insister,
- . le volume de sang retiré n'est pas toujours négligeable,
- . il est impossible de connaître le résultat avant plusieurs heures,
- . la mesure n'est qu'une moyenne sur 10 minutes ; elle ne peut enregistrer les variations rapides de débit,
- . rien ne prouve la stabilité du débit coronaire pendant qu'on en fait la mesure ; d'autres paramètres devraient être enregistrés (34) ,
- . ce n'est qu'une mesure relative de débit par unité de poids d'organe ; elle ne considère schématiquement que la région drainée par le sinus coronaire, soit le ventricule gauche,
- . enfin la critique la plus sérieuse que l'on peut faire à cette méthode est qu'elle ignore les zones ischémiques ; en effet ce débit n'étant qu'une clearance, c'est à dire le quotient du débit vrai par la masse perfusée, s'il existe dans le myocarde des zones ischémiques, le débit global et la masse myocardique normalement perfusée diminueront parallèlement et la clearance ne variera que très peu ;

Cette méthode ne peut objectiver les insuffisances circulatoires coronaires tout au moins si l'on admet le principe que l'athérosclérose coronaire diminue le débit sanguin coronaire...

En fait la seule vraie question est la suivante : la méthode de KETY mesure-t-elle vraiment le débit sanguin coronaire ? Non, si l'on est très rigoureux, car ce n'est qu'une clearance fractionnelle du protoxyde d'azote qui a saturé le ventricule gauche.

Oui, dans une certaine mesure et en ayant à l'esprit les limites du procédé, on peut le considérer comme un bon index de la circulation coronaire puisque :

- . sa valeur augmente à l'effort,
- . sa valeur augmente ou diminue sous l'effet de drogues dont on connaît déjà l'effet sur le débit sanguin coronaire,
- . il y a surtout une concordance satisfaisante entre ce procédé et la rotamétrie,

Il ne faut donc pas demander à cette méthode plus qu'elle ne peut fournir ...

Voici tirés d'une revue générale de ROWE et Coll.(110) les résultats relevés dans la littérature en 1963 et avant :

<u>Auteurs</u>	<u>Nombre de mesures</u>	<u>Débit en cm³ / min. / 100g.</u>
BING	18	77
GOODALE et Coll.	5	86
CALAZEL et Coll.	8	78
KOBAYASHI et Coll.	15	69
LEIGHT et Coll.	8	93
ROWE et Coll.	30	85
REGAN et Coll.	9	74
BRACHFELD et Coll.	10	66
TOTAL	103	Moyenne79

Chez l'homme normal.

LA MESURE DU DEBIT SANGUIN CORONAIRE SELON LA METHODE

D'INGVAR ET LASSEN ET LES UTILISATIONS QUI EN ONT ETE FAITES

(Réf : I,4,7,9,II,I9,2I,22,28,49,5I,53,56,63,65,68,86,I0I,
I02,I03,I06,III,IIIbis,II3,I28)

Si l'idée qui préside à la réalisation de cette méthode de mesure est simple, les réalisations qui en ont été faites sont assez variables ; aussi n'est-il pas de protocole expérimental unique.

KETY en 1949 (63) démontra la possibilité d'obtenir un index de la circulation locale en injectant dans un muscle un sel de Sodium radioactif ; puis en suivant la radioactivité restante par détection externe et reportant sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques les points expérimentaux, il constate (figure I3) :

- a) que la décroissance est linéaire avec le temps,
- b) que cette décroissance s'annule si on interrompt le flux artériel,
- c) que le rétablissement du flux artériel s'accompagne d'une décroissance plus marquée qu'initialement, ce qui est interprétable en fonction de la notion d'hyperhémie réactionnelle,
- d) que l'effort musculaire accroît la pente de décroissance radioactive,
- e) que la nor-adrénaline ralentit, probablement par ralentissement du flux dû à la vasoconstriction, la disparition de la radioactivité

$$\text{le coefficient } k = \frac{\log_{10} C_I - \log_{10} C_2}{0,4343 (t_2 - t_I)}$$

caractérise la pente de cette droite (0,4343 est un coefficient dû à la transformation des $\log_e$ en $\log_{10}$)

KETY proposait simplement le coefficient k comme index de la circulation locale.

L'étape suivante, qui consiste à transformer ce coefficient en une valeur de débit relatif selon la formule :

$$Q/M = k.L/p \quad \text{lui semblait hasardeuse .}$$

BERCU et Coll en 1958 (9) sur le chien à thorax ouvert, injectent un sel de radiosodium 22 dans le myocarde ; la décroissance est monoexponentielle ; le coefficient k mesuré servait au calcul d'un débit selon la formule ci-dessus citée ; simultanément un fluxmètre électromagnétique installé sur l'artère coronaire gauche permettait une mesure de débit vrai ; en fin de manipulation, le myocarde irrigué par l'artère coronaire gauche était identifié par du colorant injecté dans l'artère, puis disséqué et pesé ; la corrélation entre les deux débits relatifs au poids d'organe était significative.

MADOFF et Coll. en 1961 (86) refont cette expérience avec de l'iodure de sodium marqué par de l'iode I31 et de la sérum-albumine marquée par de l'iode I31 ; les deux pentes de décroissance sont très différentes, la radioactivité liée à l'albumine disparaissant beaucoup plus lentement ; ceci fut interprété en termes de débit sanguin et lymphatique ...

Dès 1960, plusieurs auteurs à la suite de ceux-ci réalisent cette expérience chez l'homme au cours de thoracotomies et en utilisant divers radioéléments :

GORLIN et Coll. constatent que chez le sujet athéroscléreux les pentes de décroissance radioactives sont très différentes selon les régions ; les plus faibles étant observées dans les zones fibreuses cicatricielles d'un infarctus ; ainsi donc est mise en évidence l'hétérogénéité de la perfusion myocardique au cours de la maladie coronarienne.

Une restriction cependant doit être faite concernant la valeur de ces mesures après injection de traceur intramyocardique :

SALISBURY et Coll. (113) en 1962 observent, lorsque le volume injecté est supérieur à 5 mm³, une distorsion des courbes et un retard de décroissance ; ils constatent aussi que des modifications de pression artérielle et de perfusion coronaire n'augmentent pas forcément la pente de la décroissance.

En 1962, INGVAR et LASSEN (56) introduisent l'usage des gaz rares radioactifs pour la mesure du débit sanguin cérébral ; l'intérêt de ces gaz tient à leur épuration quasi-totale (environ 90%) lors d'un premier passage dans la circulation pulmonaire, d'où l'absence de recirculation et la faible dose d'irradiation de l'organisme ; les courbes de rinçage ne sont pas monoexponentielles ; plusieurs possibilités de calculs sont proposées par les auteurs :

- a) soit considérer que l'on peut raisonnablement faire coïncider la courbe expérimentale avec une seule exponentielle,
- b) soit prendre comme valeur du coefficient k permettant le calcul d'un flux moyen, la pente de la tangente au tout début de la décroissance,
- c) soit faire concorder la courbe expérimentale avec un modèle bi-exponentiel et calculer un flux moyen à partir des pentes des deux exponentielles pondérées par leur ordonnée à l'origine.

En 1962, HERD et Coll. (49) après une implantation chronique chez le chien d'un fluxmètre électromagnétique et d'un cathéter dans l'artère coronaire gauche, peuvent mesurer le débit dans l'artère coronaire gauche par fluxmétrie et par comptage externe de la décroissance après injection d'une solution de gaz rare radioactif dans la coronaire ; les corrélations sont bonnes ; la reproductibilité aussi.

En 1964, COHEN et Coll.(22) injectant le krypton 85 en solution salée isotonique dans le ventricule gauche, recueillent des échantillons dans le sinus veineux coronaire et enregistrent ainsi la décroissance des concentrations radioactives ; simultanément une mesure de débit utilisant le procédé de KETY et le protoxyde d'azote est comparé au calcul utilisant la désaturation du krypton 85 ; la corrélation est bonne ; d'autre part le débit coronaire mesuré par ces deux méthodes augmente sous l'effet des catécholamines.

En 1964, ROSS et Coll. (106) injectèrent directement dans l'ostium des coronaires des solutions de Krypton ou de Xénon radioactifs au cours de coronarographies ; leur protocole avait été testé au préalable sur le chien et le débit sanguin coronaire relatif, ainsi mesuré, avait été comparé aux résultats du rotamètre ; les corrélations étaient bonnes, de plus l'utilisation simultanée des deux gaz radioactifs a permis de comparer leur coefficient de partition respectif qui sont bien dans le rapport de 0,7 à 1 ; l'injection doit être faite dans l'ostium et non dans le ventricule gauche ou la racine de l'aorte ; la sonde doit être retirée sitôt l'injection faite.

C'est donc le cathétérisme coronaire selon la méthode de SONES, suivi de l'injection dans les artères coronaires droite puis gauche, qui sont devenus le protocole habituel ; la radioactivité est détectée par voie externe et les courbes expérimentales sont traitées assez différemment selon les auteurs.

Cependant il n'est pas inutile de rappeler :

a) les différents indicateurs qui ont pu être utilisés :

- . Sodium 24 ou 22
- . Antipyrine iodée (I 131)
- . Iodure de Sodium (I 131)
- . gaz rare radioactif (Xénon 133, Krypton 85)
- . Hydrogène stable
- . Hématies, Albumine, marquées par l'Iode 131 ou le Technétium 99m
- . produits de contraste radiologiques

b) les différents modes d'administration chez l'homme à thorax fermé :

- . inhalation
- . injection intramyocardique percutanée
- . injection dans l'oreillette, le ventricule gauches, la racine de l'aorte, les ostium des coronaires
- . voire injection à contre-courant dans le sinus veineux coronaire.

- c) le recueil de la variation de concentration radioactive se faisant soit par détection externe, soit en échantillonnant dans le sinus veineux coronaire, soit en analysant la densité optique due au produit de contraste radiologique ; ces techniques nécessitent la plupart du temps le cathétérisme cardiaque gauche ou droit et parfois les deux.

les résultats : selon les auteurs, l'indicateur et la technique, concordent entre 40 et 100 ml/minute/100 g.

avantages :

- a) le débit peut être mesuré séparément pour chaque coronaire,
- b) l'étude des courbes de rinçage du Xénon ou du Krypton est réalisable lors de l'étude angiographique des coronaires ; la courbe peut être projetée sur un oscilloscope, photographiée et un petit calculateur peut effectuer le calcul de la pente en coordonnées semi-logarithmiques, donc afficher la valeur du débit rapidement.
- c) la dosimétrie est favorable et la mesure peut être répétée 5 à 6 fois pour chaque coronaire ; des épreuves d'effort ou pharmacodynamiques sont possibles en principe, compte tenu de l'injection instantanée et de la brièveté relative du temps de rinçage.

inconvénients :

- a) si l'on s'adresse à la détection externe et à l'injection ostiale coronaire, on ne dispose pas de cathéter dans le sinus coronaire ; il n'est pas possible de coupler des études métaboliques,
- b) le cathétérisme cardiaque gauche et ostial coronaire, même pour un opérateur entraîné, n'est pas anodin et le cathétérisme ostial répété n'est pas sans danger,
- c) la multiplicité des modes de traitement de la courbe expérimentale obtenue montre bien que les divers modes de calcul ne sont qu'un schéma assez éloigné de la réalité ...

BASSINGTHWAIGHTE et Coll. (7) ont en effet, sur coeur isolé de chien, mesuré les débits artériels et comparé aux chiffres réels les résultats des divers modes de calcul appliqués aux courbes de rinçage du Xénon I33 et de l'antipyrine Iodée (I I25) :

- a) d'une part il y a discordance entre les résultats du Xénon et de l'iodo-antipyrine, ce qui est interprétable en raison des solubilités différentes dans les lipides des deux corps,
- b) d'autre part, les divers modes de calcul donnent des résultats allant de 0,75 à 1,10 fois le débit réel
- c) enfin pour des débits réels élevés, les courbes s'écartent fortement d'une monoexponentielle et si toutefois des courbes monoexponentielles sont observées, leur pente " en semi-log " ne permet pas un calcul exact du débit sanguin coronaire,
- d) enfin le résultat n'est qu'un débit relatif par rapport à une unité de poids d'organe,
- e) il n'existe pas de différence franche entre les débits mesurés chez les sujets normaux et chez les malades atteints d'athérome coronaire ; il n'existe pas non plus de corrélation entre la sévérité radiologique de l'athérome et le chiffre de débit.

La même question se pose : l'étude des courbes de rinçage du Xénon ou du Krypton permet-elle d'apprécier le débit sanguin coronaire ? La réponse est hélas négative, car le seul résultat qu'on soit en droit de fournir est une clearance fractionnelle ; certes, c'est un index du débit coronaire et même un bon index :

- compte tenu des concordances signalées entre débit coronaire et valeur fournie par la rotamétrie ,
- ainsi que des variations physiologiques et pharmacologiques qui vont dans le bon sens ...

L'UTILISATION DES COLORANTS

Nous n'avons trouvé qu'une publication (8) où le vert d'indocyanine était utilisé comme indicateur ; BENCHIMOL et Coll. injectent le colorant dans les ostia coronaires droit et gauche successivement, au décours de l'examen radiographique des coronaires ; la courbe de dilution est observée en recueillant le sang dans le tronc de l'artère pulmonaire ; les auteurs ne calculent pas un débit, mais constatent que la courbe de dilution observée se présente différemment selon l'état normal ou athéroscléreux des coronaires du sujet observé :

- a) chez le sujet normal, les temps d'apparition, d'ascension et de descente sont brefs ; la hauteur du pic est élevée ; ce pic se produit nettement plus tôt que si l'injection est faite dans l'aorte, ce qui signifie que le temps de traversée coronaire est nettement plus bref que le temps de circulation générale.
- b) chez le coronarien, la courbe est plus tardive, plus étalée, moins haute et présente une double bosse ; cet aspect se corrige lors de l'administration de trinitrine ou de noradrénaline...

On ne peut mesurer de débit car :

- . la quantité de colorant injectée n'est pas précisable (une partie de celui-ci reflue dans la racine de l'aorte)
- . le prélèvement se fait dans l'artère pulmonaire ; il faudrait recueillir dans le sinus veineux coronaire et encore cela ne vaudrait que pour l'artère coronaire gauche...

FIXATION MYOCARDIQUE DU POTASSIUM, DU RUBIDIUM ET DU CAESIUM

RADIOACTIFS ET MESURE DU DEBIT SANGUIN CORONAIRE

(Réf : I3, I4, I5, 23, 25, 27, 30, 31, 50, 69, 70, 75, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 90, 98, II5, II6, I29, I37)

La possibilité de mesurer le débit sanguin coronaire en utilisant les isotopes radioactifs du potassium, du rubidium et du caesium repose sur des idées et sur des faits expérimentaux.

- I) Le rubidium et le caesium se trouvant dans la même colonne de la classification périodique des éléments que le potassium, partagent avec celui-ci un certain nombre de propriétés chimiques et ont un comportement physiologique voisin comme le brome et le chlore par exemple...
- 2) la connaissance pendant un temps déterminé des courbes de concentration sanguines en amont et en aval du coeur, jointe à la mesure de la quantité de radioélément fixé sur le myocarde, permet de calculer le débit sanguin coronaire en appliquant le principe de FICK.
- 3) enfin c'est le travail de SAPIRSTEIN en 1956 (II5) qui va déclencher toute la série de travaux concernant la mesure du débit sanguin coronaire par l'utilisation du rubidium principalement.

En injectant à un rat (au temps $t=0$) du potassium 42 et en sacrifiant l'animal à un temps variant de 5 à 1200 secondes, il constate que le pourcentage de la dose administrée fixée sur chaque organe est fixe entre 5 et 60 secondes (sauf pour le cerveau); il conclue en disant que le pourcentage de la dose administrée fixé par un organe est égale au pourcentage du débit cardiaque que reçoit cet organe; il calcule ainsi des débits par organe qui sont cohérents avec les résultats déjà publiés dans la littérature.

Un travail analogue (II6) est fait avec le rubidium et fournit les mêmes résultats; l'iodo-antipyrine par contre n'a pas la stabilité du rubidium ou du potassium; il constate de plus que le taux d'extraction n'est pas égal à 1, mais qu'il semble être le même pour tous les organes (sauf le cerveau) et de l'ordre de 40 %; il calcule alors un

débit sanguin coronaire d'environ 1ml/minute/gramme de coeur.

Simultanément LOVE et BURCH (80,81) travaillant sur le chien et utilisant le Rubidium 86 concluent que l'étude de la clearance myocardique du Rubidium est un bon index du débit sanguin coronaire, car cette clearance varie dans le sens attendu sous l'effet de la noradrénaline ou de la post-hypophyse ; de plus, ces variations étant appréciables avec un bon degré de précision par détection externe, il semble que le procédé puisse être appliqué à l'homme ; cependant les mêmes auteurs (82,83,84,85) et Coll. signalent déjà l'inhomogénéité de fixation du radioélément d'une région à l'autre du coeur : oreillette, ventricules droit ou gauche, couche interne ou externe de la paroi du ventricule gauche ; cathécholamines et pitressine entraînent des variations de fixation qui vont dans le même sens que la variation de débit sanguin coronaire, ce qui n'élimine pas le rôle d'autres facteurs.

En 1958, NOLTING et Coll. (98) travaillant sur le chien, mesurent le débit coronaire avec le procédé du protoxyde d'azote qui nécessite un cathétérisme du sinus veineux coronaire ; en administrant du Rubidium 86, ils calculent un débit coronaire qui est bien corrélé avec celui mesuré par le protoxyde d'azote, mais ils constatent qu'aux débits élevés :

- la concordance est moins bonne
- l'extraction myocardique du Rubidium tend à baisser
- et qu'inversement une baisse franche du débit sanguin coronaire entraîne une augmentation du taux d'extraction ; de plus ils signalent une relation linéaire entre le compte précordial et le contenu en Rubidium du myocarde.

C'est à partir de ces faits expérimentaux que vont être élaborés plusieurs protocoles expérimentaux qui ont en commun :

- . l'administration par voie veineuse du radioélément
- . la détection externe de la radioactivité cardiaque

- . la mesure en continu de la concentration artérielle, soit par prélèvement direct, soit en utilisant la première circulation de l'indicateur détectée par la sonde précordiale.

Ces méthodes diffèrent cependant :

- . par le mode d'injection instantané ou en perfusion à vitesse contrôlée
- . par le choix du radioélément :
 - soit Potassium 42, Caesium (plus rarement), Rubidium 86,
 - soit Rubidium 84 dont le mode d'émission de photons gamma est particulièrement intéressante,
- . par le mode de calcul qui aboutit :
 - soit à un débit sanguin coronaire relatif,
 - soit à un débit sanguin coronaire absolu.

Mais, si l'on se souvient de ce qu'écrit ZIERLER (137), que l'injection soit instantanée ou continue ne change guère les calculs à partir de la fonction des temps de transit.

Les résultats seront connus en débits relatifs, si l'on n'a que la détection externe, et en débits absolus, si la détection externe est couplée à l'étude des concentrations radioactives en aval (d'où nécessité du cathétérisme du sinus veineux coronaire ou d'un artifice de calcul permettant de se passer de la mesure des concentrations en aval du coeur).

DONATO et Collaborateurs en 1964 (30) injectant en instantané du Chlorure de Potassium 42 ou du Chlorure de Rubidium 86, mesurent la radioactivité à l'aide d'une sonde collimatée placée dans la région précordiale,

estiment la courbe de dilution de l'indicateur lors de sa première circulation d'après la morphologie du radiocardiogramme.

Le calcul initial est assez simple :

$$M.m(t) = Q \cdot \int_0^t a(t) \cdot dt - Q \cdot \int_0^t v(t) \cdot dt$$

M = masse du coeur,

Q = débit sanguin coronaire,

m, a, v, = concentration radioactive du myocarde, des sangs artériel et veineux ,

Soit E le rapport d'extraction du Potassium, du Rubidium par le myocarde :

$$E = \frac{\int_0^t a(t) \cdot dt - \int_0^t v(t) \cdot dt}{\int_0^t a(t) \cdot dt}$$

$$\text{d'où } \frac{Q}{M} = \frac{I}{E} \cdot \frac{m(t)}{\int_0^t a(t) \cdot dt}$$

$$\frac{Q}{M} = \frac{\text{Clearance}}{\text{Rapport d'extraction}}$$

ce qui est une formule très générale, la clearance n'étant l'égale d'un débit que lorsque le rapport d'extraction est égal à I ou 100 %.

Les difficultés de leur protocole commencent ici, car un certain nombre de facteurs de calibration doivent être calculés pour arriver à séparer dans la radioactivité pré-cordiale ce qui revient au radioélément intravasculaire et au radioélément intramyocardique.

Pour les résoudre, ils injectent au préalable de l'Albumine I I31 ; d'autre part leur résultat est exprimé en Clearance myocardique du Potassium 42 ou du Rubidium 86 (d'ailleurs identique).

Chez le sujet normal : Clearance myocardique du Potassium =
 88 ± 22 ml / min / 100 g.

Chez le coronarien : Clearance myocardique du Potassium =
 $62,5 \pm 25$ ml / min / 100 g.

Chez l'hypertendu : Clearance myocardique du Potassium =
 69 ± 19 ml / min / 100 g.

Sous l'effet de la nitroglycérine, la Clearance myocardique du Potassium augmente de 25 ml chez les sujets normaux

baisse de 15 ml chez les coronariens

baisse de 5 ml chez les hypertendus

En 1966, la même équipe (31 - 129)

- . utilisant les mêmes radioéléments en injection instantanée ,
- . utilisant deux détecteurs, l'un antérieur, l'autre postérieur,
- . modifiant leurs calculs en introduisant un fantôme contenant une dose proportionnelle à la dose injectée,
- . et comparant leurs résultats avec ceux obtenus simultanément avec le Protoxyde d'azote,

constate :

- a) pour les trois groupes de malades analogues, des chiffres voisins des chiffres déjà cités,
- b) une reproductibilité à ± 15 % de deux mesures successives
- c) une corrélation à ± 20 % avec celles du Protoxyde d'azote

- d) un rapport d'extraction myocardique inférieur de 6 % au rapport d'extraction corporelle totale,
 e) que le débit sanguin coronaire peut être exprimé en fonction du débit cardiaque :

Débit sanguin coronaire = $5,91 \pm 0,79\%$ du débit cardiaque

Si cette méthode n'est pas simple, elle a le grand avantage de ne nécessiter qu'une injection intraveineuse ; point n'est besoin de cathétérisme ;

mais la dosimétrie ne lui est pas favorable ; tout au plus peut-on faire deux mesures successives et il faut attendre plusieurs mois avant de recommencer ;

le débit n'est fourni qu'en valeur relative et la concordance avec le Protoxyde d'azote est plus ou moins bonne.

BING et Collaborateurs, depuis 1964 (13,14,15,23,25)

utilisent le Rubidium 84 dont la désintégration est particulière et intéressante ; mais la méthode nécessite un appareillage de détection et de calcul très élaboré.

Le calcul est fondé sur la formule donnant le débit en fonction de la Clearance et du coefficient d'extraction, mais ici, grâce à l'appareillage, la fixation semble plus précisément connue :

$$Q = \frac{\text{Clearance myocardique}}{\text{Rapport d'extraction}}$$

Q a bien les dimensions d'un débit; on le vérifie avec l'équation aux dimensions ; pour connaître le débit, il fallait connaître le rapport d'extraction ,or au tout début :

$$E = \frac{A - V}{A} = \frac{A - 0}{A} = I$$

car la concentration veineuse est nulle ; il suffit donc d'extrapoler au temps $t=0$ la valeur de la Clearance myocardique, qui représente alors le débit sanguin coronaire

On peut ainsi, par cet artifice, se passer du cathétérisme du sinus veineux coronaire.

Les résultats sont fournis en débit absolu :

. Sujets normaux =(environ) 250 ± 15 ml / min.

. Coronariens =(environ) 222 ± 16 ml / min.

sans que la différence soit significative.

Après Trinitrine(27), le débit sanguin coronaire augmenterait chez les sujets normaux, diminuerait ou resterait stable chez les coronariens.

Cette méthode très intéressante, puisqu'elle fournit un débit absolu, nécessite cependant une installation énorme, dont un calculateur numérique ; de plus, la répétition des mesures est limitée, d'une part par la dosimétrie, d'autre part par la durée du temps de perfusion du radioélément (inférieure à dix minutes), si bien que les variations rapides de débit ne sont pas saisissables.

Aussi, KNOEBEL et Collaborateurs (69,70,90) d'une part BING et Collaborateurs, d'autre part (27,75)

utilisant toujours le Rubidium 84 et le comptage en double coïncidence, mesurent le débit sanguin coronaire après une injection intraveineuse instantanée et non plus une perfusion.

Leur calcul aboutit à un débit sanguin coronaire absolu exprimé en fraction du débit cardiaque ; d'après l'expérience initiale de SAPIRSTEIN qui avait établi l'équation :

$$\frac{\text{Débit sanguin coronaire}}{\text{débit cardiaque}} = \frac{\text{Fixation myocardique du Rubidium}}{\text{Fixation corporelle du Rubidium}}$$

le débit cardiaque étant calculé selon le principe de STEWART et HAMILTON, lors de la première circulation de l'indicateur ...

Testée par KNOEBEL chez le chien, cette méthode comparée au débit sanguin coronaire mesuré par le principe de FICK, donne des résultats variant de + 10% à - 8% ; les résultats sont répétitifs à $\pm 3\%$.-

Cette méthode qui est représentative d'un débit sanguin capillaire effectif est valable si les taux d'extraction myocardique et corporel total sont identiques.

Cependant, MOIR cité par KNOEBEL, a montré à l'aide du rotamètre que les débits sanguins coronaires mesurés par Clearance sous-estiment le débit vrai ; Clearance et débit vrai varient dans le même sens, mais pas proportionnellement.

BING (27) utilisant ce mode de calcul chez l'homme constate :

- . que les coronariens ont un débit sanguin coronaire plus bas (169 ± 9 ml/min.) que les sujets normaux (237 ± 14 ml/min.)
- . que la reproductibilité de la méthode à deux mesures successives chez un même sujet est bonne à 2 %
- . que si la nitroglycérine augmentait bien le débit sanguin coronaire, 45 secondes et 90 secondes après son administration chez le sujet normal, elle l'augmentait aussi chez le coronarien de façon plus durable et plus significative ; ce qui ne ressemble guère aux résultats précédemment cités.

On est donc amené à se poser la question de la valeur du débit sanguin coronaire mesuré par la fixation myocardique du Rubidium.

BING et Collaborateurs en 1969 (75), travaillant sur des chiens et utilisant toujours le Rubidium 84 en injection instantanée, le double comptage en coïncidence et le cathétérisme du sinus veineux coronaire, pour connaître les concentrations sanguines en amont et en aval du coeur, constatent que :

- au repos, le débit sanguin coronaire calculé par le Principe de FICK (qu'ils appellent le débit sanguin coronaire total) et celui calculé par Clearance (qu'ils appellent le débit coronaire capillaire effectif) sont un peu différents, sans que cette différence soit statistiquement significative.

- sous l'effet de la nicotine ou de la noradrénaline, le débit sanguin coronaire total augmente beaucoup plus que le " débit sanguin coronaire effectif capillaire ",
- l'isoprénaline elle, augmente de façon proportionnelle les deux débits.

D'après leur mode de calcul :

$$\text{le DSC total} = \frac{\text{FM du Rubidium}}{\int_0^t a(t) \cdot dt - \int_0^t v(t) \cdot dt}$$

$$\text{le DSC effectif capillaire} = \text{DC} \cdot \frac{\text{F.M.}}{\text{F.C.T.}}$$

DSC = débit sanguin coronaire

DC = débit cardiaque

FM = fixation myocardique

FCT = fixation corporelle totale

$$\text{DSC} = \frac{m}{\int_0^{\infty} a(t) \cdot dt} \cdot \frac{\text{F.M.}}{\text{F.C.T.}}$$

or FCT = m, si l'on attend assez pour que tout le Rubidium soit fixé :

$$\text{DSC Effectif} = \frac{\text{Fix. Myoc. Rb}}{\int_0^{\infty} a(t) \cdot dt}$$

Il apparait donc évident que pour une même fixation myocardique, puisque $\int_0^{\infty} a(t) \cdot dt$ est supérieure à $\int_0^t a(t) \cdot dt$

à plus forte raison :

$$\int_0^{\infty} a(t) \cdot dt \text{ sera supérieure à } \int_0^t (a(t) \cdot dt - v(t) \cdot dt)$$

et que par conséquent :

" DSC total" sera supérieur à "DSC effectif capillaire" ce que l'expérience a démontré tout au moins lors des épreuves pharmacologiques.

On peut se demander si on est en droit de se passer des mesures de concentrations en aval du coeur (par cathétérisme du sinus veineux coronaire) puisque, notamment aux forts débits, les clearances s'élèvent mais à un degré moindre que le débit sanguin coronaire total.

Les méthodes de Clearance du Rubidium qui tiraient leur avantage de la non nécessité du cathétérisme cardiaque, perdent un peu de leur supériorité puisqu'il semble souhaitable de calculer simultanément et le débit capillaire effectif et le débit total, donc de cathétériser le sinus veineux coronaire, ce qui offre en plus l'avantage de pouvoir coupler au débit des mesures métaboliques...

MESURE DU DEBIT SANGUIN CORONAIRE A L'AIDE DES

RENSEIGNEMENTS TIRES DE L'ANALYSE DU RADIOCARDIOGRAMME

(Réf : 29,36,48,58,59,87,91,94,97,123,126,134)

Lorsque l'on injecte en amont du coeur droit une quantité importante de radioélément et que l'on détecte avec une sonde précordiale (visant les deux ventricules, mais évitant l'aorte), on enregistre une courbe à double bosse traduisant le passage de l'embol radioactif dans les cavités droites, puis gauches ; si la constante de temps de l'enregistreur est suffisamment petite, on met en évidence des accidents périodiques synchrones des battements cardiaques. Cette courbe de dilution enregistrée par voie externe, baptisée radiocardiogramme par PRINZMETAL est susceptible de fournir bon nombre de renseignements :

Débit cardiaque ,

Débit systolique,

Calcul des volumes ventriculaires,

Détection et calculs des shunts et des régurgitations orificielles,

Un certain nombre d'auteurs semblent pouvoir en déduire une méthode de mesure du débit sanguin coronaire.

C'est à la suite du travail de HENLY et Collaborateurs (1956) (48) que ces méthodes se sont développées.

L'idée de départ est qu'un indicateur injecté dans le ventricule gauche va suivre différents courants pour atteindre les cavités droites ; la première fraction qui précède de 5 secondes environ ce qui revient par les veines caves, a emprunté le réseau coronaire : ce qui semble démontré lorsque l'embol d'Albumine I 131 est injecté par un cathéter bloqué dans l'artère pulmonaire ; les premiers échantillons de radioactivité apparaissant dans le sinus veineux coronaire précèdent ainsi ceux recueillis dans les veines caves et le ventricule droit.

Le calcul est basé sur l'hypothèse de la dilution de l'embol radioactif dans un volume équivalent à deux ou trois débits systoliques, puis sur l'hypothèse de la dilution du sang coronaire (premier arrivé) dans " quelques secondes de

débit cardiaque ".

On peut donc calculer le débit sanguin coronaire en fraction du débit cardiaque.

Les premiers résultats ne sont pas incohérents puisque :

Débit sanguin coronaire = 5% du Débit cardiaque - avec des extrêmes de 2,8 à 8%.

La méthode n'est pas simple puisqu'il faut un double cathétérisme droit : de l'artère pulmonaire et du ventricule droit ; en contrepartie, le débit est obtenu en valeur absolue.

A la suite de ce travail, SEVELIUS et JOHNSON en 1959 (I26) analysant plus finement le radiocardiogramme, mirent en évidence un troisième pic (en l'absence de shunt).

Des arguments permettaient de penser que ce troisième pic était un reflet de la circulation coronaire (il disparaît lors du clampage des deux coronaires) et traduirait la première fraction du débit cardiaque recirculant.

A l'aide d'un certain nombre d'affirmations (peu nettes) et de calculs pas toujours "clairs" (équations non homogènes!) SEVELIUS et JOHNSON aboutissent à un coefficient reliant débit sanguin coronaire et débit cardiaque (coefficient bâti à l'aide de rapport de surfaces et de hauteurs de pics observés sur le radiocardiogramme :

- . Sur un modèle physique analogue, leurs calculs se vérifient,
- . D'assez bonnes corrélations sont observées entre leurs résultats et ceux du Protoxyde d'azote (ils passent du débit sanguin coronaire relatif au débit sanguin coronaire absolu, grâce à des abaques donnant le poids du coeur !)
- . SEVELIUS et JOHNSON restent cependant prudents et estiment que leur résultat (en moyenne = 280 ± 100 ml/min.) n'est pas précis mais reste une bonne estimation du débit sanguin coronaire.

La méthode est simple et se passe du cathétérisme cardiaque.

A l'aide de ce mode de calcul, les mêmes auteurs (58, 59) constatent un débit sanguin coronaire plus faible chez les coronariens que chez les sujets normaux ; d'autre part, sous l'effet de la Trinitrine, le débit sanguin coronaire augmente chez les coronariens et chez les sujets normaux, ce qui diffère des résultats observés avec le Protoxyde d'azote, ce qui n'est pas forcément à mettre au passif de leur méthode.

FORTE et Collaborateurs en 1961 (36) reprenant le travail de SEVELIUS chez le chien, ne mettent qu'inconstamment en évidence un troisième pic et insistent sur la nécessité d'un enregistrement rapide pour pouvoir le détacher du radiocardiogramme et calculer :

Débit sanguin coronaire = k. débit cardiaque

MARCHIORO et Collaborateurs en 1961 (87) invalident aussi le travail de SEVELIUS, en raison du manque de séparation dans le temps des circulations coronaire et systémique.

MENA et Collaborateurs en 1961 (94) s'appuyant sur la différence des pentes de décroissance des radioactivités artérielle et précordiale, en tirent un index du débit sanguin coronaire.

Mc INTYRE et Collaborateurs en 1968 (91) infirment cette différence et invalident le travail précédent.

MURPHY et Collaborateurs en 1963 (97) reprenant le travail de SEVELIUS, avec un mode de calcul un peu différent, arrivent aux résultats suivants :

Débit cardiaque : de 4 à 22 l/min.au repos

Débit sanguin coronaire : de 100 à 4200 ml/min.au repos

ce qui laisse rêveur et ne mérite pas de commentaires.

En 1970, DI MATTEO , KELLERSHOHN et Collaborateurs (29)

proposent un procédé de calcul simultané du débit cardiaque et du débit sanguin coronaire, utilisant l'injection simultanée et instantanée :

- . de Chlorure de Rubidium 86
- . et d'hématies marquées par du Technetium 99 m
- . la détection est assurée par un seul détecteur visant les ventricules droit et gauche et évitant l'aorte,
- . le détecteur est relié à deux spectromètres permettant de séparer l'activité due au Rubidium et celle due au Technetium,
- . l'enregistrement se fait sur trois pistes (dont une pour l'électrocardiogramme).

Les surfaces comprises (voir figure I4) sous les courbes de dilution du Rubidium et du Technetium dans le ventricule droit sont proportionnelles à un certain facteur qu'on peut mesurer :

$$\frac{S \text{ Rubidium}}{S \text{ Technetium}} \text{ (ventricule droit) } = k$$

Les surfaces comprises sous les courbes de dilution du Technetium et du Rubidium dans le ventricule gauche sont proportionnelles à un facteur k' qu'on peut mesurer :

$$\frac{S \text{ Rubidium}}{S \text{ Technetium}} \text{ (ventricule gauche) } = k'$$

Si l'aire sous la courbe de dilution du Rubidium est proportionnellement plus grande dans le ventricule gauche que dans le ventricule droit, c'est qu'une partie du Rubidium a quitté le secteur vasculaire pour se fixer sur le myocarde et y rester ...

Cette différence de surface DS, rapportée à la surface S qui est utilisée pour la mesure du débit cardiaque devient le coefficient de proportionnalité entre débit cardiaque et débit sanguin coronaire :

$$\text{Débit sanguin coronaire} = \frac{DS}{S} \cdot \text{Débit cardiaque}$$

Ainsi le débit sanguin coronaire est exprimé en débit absolu :

chez les sujets normaux : 262 ± 60 ml/min.
soit $5,2 \pm 1,7$ % du débit cardiaque

chez les coronariens : 99 ± 32 ml/min.
soit $2,4 \pm 0,9$ % du débit cardiaque

La méthode est simple et séduisante et ne nécessite aucun cathétérisme, mais simplement une ponction de la veine sous-clavière.

La dosimétrie limite la possibilité de répéter les mesures ; les physiciens promettent de nouveaux isotopes du Rubidium, de durée de vie brève.

Il reste à souhaiter que cette méthode soit testée vis à vis du Rotamètre et autres procédés de référence admis par les physiologistes.

Mais la critique la plus sérieuse est à notre avis la difficulté de préciser le temps nécessaire pour que la quantité d'indicateur se fixe sur le myocarde ; ce temps, forcément bref, plus court que la durée d'enregistrement du radiocardiogramme, influe directement sur la mesure du débit, une erreur de quelques secondes et le débit peut varier d'un facteur 2 ...

LA MESURE DU DEBIT CORONAIRE PAR LA METHODE DE THERMODILUTION

(Réf : 2,38,55,74,93,112,118,132,133)

Les premiers travaux sont ceux de REIN en 1928 (thermostromuhr). L'application biologique est plus récente (FEGLER en 1953, cité par WAREMBOURG et Collaborateurs) (132).

Le principe en est simple :

- . soit un vaisseau parcouru par un fluide à débit constant et à température constante,
- . si l'on peut injecter en amont un certain volume de liquide (faible par rapport au débit) à température nettement différente de celle du fluide,
- . si l'on peut mesurer la variation thermique en aval à l'aide d'un thermomètre enregistreur, si le fluide injecté se mélange instantanément au fluide dont on veut mesurer le débit,
- . si enfin on connaît précisément les capacités calorifiques du fluide injecté et du fluide dont on veut mesurer le débit,

On peut écrire l'équation du mélange calorique qui est exactement celle de STEWART et HAMILTON, en cas d'injection instantanée de l'embol calorique :

- . la quantité d'indicateur étant le nombre de calories injectées :

$$= V.c.Dt$$

V,c : volume et capacité calorifique de l'injectat

Dt : différence de température entre injectat et fluide,

- . cette quantité de chaleur va entraîner une variation de température du fluide telle que :

$$V.c.Dt = \text{Débit. } c' \cdot \int_0^t T(t) \cdot dt$$

c' et $T(t)$ étant la chaleur spécifique et la température du fluide ...

Il faut que le volume et la température de l'injectat soient précis, qu'il n'y ait pas de déperdition thermique, que les échanges thermiques soient terminés au point où a lieu la mesure de variation de température.

On peut procéder un peu différemment en injectant l'indicateur calorique, non plus en instantané mais en continu ; l'équation est plus simple et se résume à une règle de trois

soit T la température	}	du fluide en amont
Q le débit		
C la capacité calorifique		
soit t la température	}	du fluide indicateur
q le débit		
c la capacité calorifique		

soit T' la température du mélange en aval,

$$q.c. (T - t) = Q.C. (T - T')$$

d'où l'on calcule Q simplement.

L'indicateur, c'est à dire les calories ou les frigories sont apportées :

- . soit sous forme de liquide isotonique plus chaud ou plus froid que le sang,
- . soit (2,93) sous forme de chaleur dégagée par une résistance électrique connue, alimentée par un courant de caractéristiques précises.

Pour le débit sanguin coronaire, il faut disposer d'un cathéter analogue au modèle de GOODALE et LUBIN, possédant au moins une voie d'injection et un appareil de mesure de la température en aval du site d'injection.

Des cathéters plus élaborés possèdent plusieurs détecteurs de température dont l'un, au niveau du site d'injection pour connaître exactement la température de l'injectat qui a tendance à se rapprocher de 37° lors de la traversée du cathéter ,

et plusieurs autres en aval pour enregistrer simultanément la température dans le sinus veineux coronaire et la grande veine cardiaque.

Le détecteur de température peut être :

soit un thermocouple robuste, bon marché, mais peu sensible
soit un thermistor plus sensible, mais plus fragile et plus onéreux.

Une électronique adéquate permet d'afficher le débit en ml/min. dans les quelques secondes qui suivent l'injection, une fois les paramètres de calibration précisés et introduits dans le calculateur.

Si des appareils à résistance chauffante (2,93) ont été mis au point, la faveur semble aller aux injections de sérum physiologique froid, procédé simple et anodin.

Les avantages de cette méthode sont évidents :

- rapidité des mesures
- répétitivité à l'infini, d'où la possibilité :
d'affirmer l'état stationnaire,
de faire des épreuves d'effort et des épreuves pharmacodynamiques,
- le sinus veineux coronaire cathétérisé, les mesures métaboliques sont possibles
- l'indicateur ne recircule pas
- le débit est obtenu en valeur absolue.

Les inconvénients de cette méthode sont non moins évidents :

- nécessité du cathétérisme cardiaque et impossibilité dans 20 à 25 % des cas de cathétériser le sinus veineux coronaire,
- le débit du sinus veineux coronaire n'est pas représentatif du débit coronaire (118,74), il n'en est qu'une fraction, mais de plus cette fraction en est variable ...
- difficultés inhérentes à la thermodilution elle-même : SAADJIAN et Collaborateurs (112) étudiant plus précisément la mesure du débit cardiaque par thermodilution ont analysé finement les imperfections techniques dues aux transmissions de chaleur par le cathéter et proposent :

- . une injection de petit volume très froid (4°C)
- . par une seringue automatique, thermostatée, et à commande pneumatique,
- . le rebond thermique, dû à l'injection incomplète de l'indicateur, étant éliminé, soit par rinçage du cathéter par du sérum physiologique à 37° , soit par aspiration du sang dans le cathéter sitôt l'injection faite,
- . le diamètre de la sonde de cathétérisme par rapport au diamètre du sinus veineux coronaire peut enfin perturber le débit dans le sinus veineux coronaire.

Les valeurs obtenues sont un peu différentes :

WAREMBOURG et Coll. (55,132,133) : 200 ± 50 ml/min.au repos

GANZ (38) :

a) 122 ± 25 ml/min.au repos (coronaires saines)

128 ± 20 ml/min.au repos (coronaires athéroscléreuses)

b) la grande veine cardiaque :

68 ± 11 ml/min. soit $65 \pm 10\%$ du débit du sinus
coronaire.

L'explication de ces différences n'est pas claire.

La mesure du débit dans le sinus veineux coronaire sera pleinement établie par la méthode de thermodilution, lorsque des études comparatives pourront être faites avec les appareils de référence des physiologistes.

En ce qui concerne le débit cardiaque, les comparaisons avec des procédés de référence sont faites et les corrélations sont bonnes.

TELLES SONT LES PRINCIPALES METHODES QUI VISENT A MESURER LE DEBIT SANGUIN CORONAIRE CHEZ L'HOMME A THORAX FERME

Un certain nombre de précisions concernant la circulation coronaire sont utiles à rappeler; ces faits ont pour la plupart été décrits chez l'animal, lors d'expériences réalisées le plus souvent au cours ou au décours de thoracotomies; il était donc presque impensable de pouvoir les mettre en évidence chez l'homme, en dehors d'interventions chirurgicales.

Ces faits sont contraignants en ce sens que leur existence et leur connaissance expliquent les défaillances de certaines méthodes de mesure du débit sanguin coronaire, et par conséquent, compte doit en être tenu, si l'on désire établir un nouveau protocole ou interpréter certains faits expérimentaux...

1°- Apports sanguins artériels ; drainage veineux du myocarde; répartition des débits entre ces différentes voies (6,I2,I6,74,I18,I24).

Dans une revue générale de la circulation collatérale myocardique (I6), BLOOR et LIEBOW groupent en quatre rubriques les vaisseaux susceptibles de suppléer dans une certaine mesure l'apport sanguin réalisé par les deux artères coronaires droite et gauche ; ce sont :

- a) le système endomural groupant :
 - . les vaisseaux artérioluminaux
 - . les vaisseaux de Thébésius
- b) un second système de collatérale peut relier les deux artères coronaires , leur taille varie de 50 à 300 microns de diamètre, leur localisation est diffuse.

Ces anastomoses peuvent se développer sous l'influence de l'anémie, de l'hypoxie, de l'effort chronique des vasodilatateurs peut-être, de l'occlusion d'une des deux artères coronaires ; il faut plusieurs jours pour qu'elles puissent se développer ; elles ont été mises en évidence par des injections de microsphères avant et après sténoses progressives des coronaires.

- c) un certain nombre de suppléances peuvent provenir : des vasa vasorum des gros vaisseaux, des vaisseaux des organes du médiastin,
- d) enfin, un quatrième type est réalisé par le groupe des vaisseaux transépicaux.

Il ressort de cet ensemble que :

- . les voies d'entrée myocardiques sont complexes
- . les deux coronaires fournissent le plus gros du débit sanguin coronaire,
- . mais que celles-ci ne fournissent pas du sang uniquement au myocarde (graisse ...)

Le drainage veineux myocardique (74,118) se fait en majorité dans le sinus veineux coronaire et la veine cardiaque antérieure et donc, dans l'oreillette droite ;

il existe d'autre part un certain nombre d'orifices ouverts dans l'oreillette gauche, le ventricule droit, le ventricule gauche, qui sont autant d'orifices veineux de drainage myocardique.

Il est habituel de considérer que le sinus veineux coronaire draine principalement le ventricule gauche, ce qui ne signifie pas que :

- . tout le débit de la coronaire gauche aboutit au sinus veineux coronaire,
- . que le sang du sinus veineux coronaire provient uniquement de l'artère coronaire gauche,

les pourcentages donnés par les auteurs étant assez variables ...

On admet grosso modo que 70% du débit sanguin coronaire aboutit au sinus veineux coronaire.

Le schéma (figure 15) est tiré d'un article de BARTELSTONE et Collaborateurs (6). Il en découle, sur le plan de l'organisation circulatoire, que les capillaires myocardiques sont alimentés :

- . par des artérioles venues des artères coronaires

- . par les vaisseaux artério-luminaux recevant eux-mêmes du sang des artères coronaires.

De plus, ces vaisseaux artério-luminaux peuvent :

- soit se drainer en partie dans la cavité ventriculaire,
- soit à l'inverse être alimenté en partie par la cavité ventriculaire.

Ces vaisseaux artério-luminaux pourraient donc fonctionner à double courant, régulant ainsi les apports ... ?

Les capillaires se drainent :

- soit vers l'oreillette droite par le système veineux du sinus coronaire et de la grande veine antérieure du coeur,
- soit par les sinusoïdes myocardiques et les veines de Thébesius vers les cavités ventriculaires.

Différents auteurs ont démontré clairement que la fraction du débit sanguin coronaire se drainant par le sinus veineux coronaire était très variable selon les conditions circulatoires imposées à une préparation de coeur isolé ; d'autre part, le drainage ventriculaire droit représente une fraction non négligeable du débit sanguin coronaire :

SCHARF et Collaborateurs en 1971 (118)

BARTELSTONE et Collaborateurs en 1966 (6)

LAFONTANT (74)

De plus (figure I6), il semble que selon le degré d'atteinte myocardique, la fraction du débit cardiaque allant irriguer le muscle cardiaque est très variable :

- Sujet normal : 150 ml de DSC pour 2350 ml de DC
- Insuffisance cardiaque : 500 ml de DSC pour 1400 ml de DC

la répartition entre drainage ventriculaire et auriculaire étant :

- Sujet normal : 30/120
- Insuffisance cardiaque : 200/300

(BARTELSTONE et Collaborateurs, 1966) (6).

Ces considérations rendent compte de l'absence d'intérêt de mesurer le débit dans le sinus veineux coronaire, puisqu'il n'y a pas de proportion entre le débit sanguin coronaire et le débit du sinus veineux coronaire, donc de la nécessité de se tourner plutôt vers une mesure du débit sanguin coronaire total.

2°- Homogénéité du débit sanguin coronaire (3,10,17,32,43,39,45,46,50,64,66,67,77,78,82,83,84,85,86,95,114,115,116,128,130)

Les premières expériences (50,115,116) sur l'animal tendaient à prouver qu'un isotope radioactif du Rubidium se répartissait de façon homogène dans les différentes régions du myocarde.

Secondairement (77,82,83,84,85), des expériences analogues répétées sur des coeurs plus gros, montraient une inhomogénéité de perfusion entre les couches profondes et superficielles, entre paroi du ventricule gauche et du ventricule droit ; le régime des pressions intra-cavitaires semble jouer un rôle pour diminuer le débit dans la région sous-endocardique.

Puis, des injections intramyocardiques directes chez l'homme normal et le coronarien (86,128) ont été réalisées au cours de thoracotomies ; là aussi les courbes de rinçage du Radioisotope sont très évocatrices d'inégalité de perfusion selon que l'injection est faite en zone ischémique ou normale.

De plus, grâce à l'utilisation de microélectrodes (3), il a été prouvé que l'hydrogène stable injecté dans une coronaire ne se répartit pas de façon homogène dans le myocarde.

Travail analogue de KIRK et HONIG (64) concernant la distribution du sang et la tension d'oxygène dans le myocarde.

Enfin (66,67), grâce à l'utilisation de la chromatographie gazeuse, il a été prouvé que les courbes de rinçage (obtenues en analysant le sang du sinus veineux coronaire après injection d'Hydrogène stable dissous dans du sérum physiologique dans les coronaires) sont multiexponentielles ; la chromatographie gazeuse permet en effet d'analyser avec une plus grande précision que l'appareil de VAN SLYKE, la teneur en Hydrogène des échantillons sanguins.

Le caractère non homogène de la perfusion myocardique semble être un fait bien établi chez l'homme normal et pathologique.

L'inhomogénéité de répartition d'un indicateur radio-actif relève peut-être de ce mécanisme, mais peut-être aussi d'autres raisons qu'il est difficile d'apprécier puisque ces mécanismes sont intriqués avec une perfusion non homogène .

Il semble logique de conclure que les courbes de rinçage multiexponentielles d'un Radioélément gazeux traduisent l'existence de compartiments dont les clearances sont variables.

L'assimilation de ces clearances à des débits est un abus d'interprétation, car le radioélément gazeux ne marque pas le sang, mais un secteur de diffusion beaucoup plus vaste débordant même le secteur de l'eau totale.

PROPOSITION

Bien que n'ayant trouvé aucun exemple de ce procédé dans la littérature, il nous semble intéressant d'envisager le protocole suivant :

Au cours d'une ventilation par un mélange Oxygène (21%) Xénon (79%) stable, l'organisme va se débarrasser de son azote et se saturer en Xénon stable.

L'injection de Xénon radioactif dans une coronaire est pratiquée au moment où le sujet se met à respirer non plus le mélange précité, mais de l'air ; l'afflux de Xénon stable des compartiments extravasculaires vers le secteur vasculaire va bloquer la diffusion du Xénon Radioactif hors du secteur vasculaire et la courbe de rinçage observée devrait, en principe, être une courbe représentative du renouvellement du sang intravasculaire ; son caractère pluriexponentiel serait alors beaucoup plus significatif de l'inhomogénéité de perfusion coronaire.

On peut aussi suggérer l'utilisation d'un azote radioactif couplée à l'inhalation temporaire d'Oxygène pur ; mais la brusque variation des pO_2 sanguine et tissulaire peut-être source de perturbations circulatoires.

3°- Existe-t-il des shunts intramyocardiques ? (75,89)

Certaines expériences semblent le suggérer, utilisant notamment des mesures de pO_2 en aval de territoires transitoirement ischémiques.

Il semble possible toutefois de se passer de cette explication, si l'on en croit Mc GREGOR et FAM (89).

Il semble donc que dans le dernier travail de LEB et Collaborateurs (75), l'existence de deux types de résultats tient plus au mode de calcul qu'à l'interprétation erronée qui en a été faite par les auteurs.

4°- La régulation de la circulation coronaire fait intervenir deux types de résistance en série (89,107,108) :

- . R_I résistance artériolaire (figure I7)
- . R_2 résistance précapillaire

Si un obstacle se développe dans le circuit I, une anastomose peut se développer entre les circuits I et II.

Il est possible de concevoir, de démontrer mathématiquement et de prouver sur une préparation de cœur isolé :

- qu'en jouant sur la taille de l'obstacle sur circuit n°I, sur la taille de l'anastomose entre I et II, sur les résistances R_2 , on peut faire passer le flux préférentiellement dans les circuits I ou II.

Ce n'est qu'en jouant sur la résistance R_I qu'on rétablit ou interrompt la circulation dans le circuit I.

L'utilisation de drogues vasodilatatrices peut aboutir

- . soit à une répartition différente du flux intramyocardique,
- . soit à une augmentation globale du flux.

Selon que l'on juge sur des concentrations dans le sinus veineux coronaire ou des concentrations radioactives précordiales, on peut tout observer après drogues " vasodilatant " les coronaires :

stabilité, augmentation ou diminution du débit sanguin coronaire mesuré.

CONCLUSIONS

Des sommes importantes, d'argent et de travail, ont été consacrées à diverses tentatives de mesure du débit sanguin coronaire chez l'homme à thorax fermé; qu'en ressort-il ? :

- 1/ Le principe direct de FICK est difficilement applicable. Il a été réalisé au mieux par BING, mais la méthode est très lourde et n'est pas hors de critiques ; son résultat approche probablement de près la réalité ; la méthode a pour mérite de fournir un débit vrai.
- 2/ Le principe de STEWART et HAMILTON est inapplicable à la mesure du débit sanguin coronaire pour des raisons purement anatomiques.
- 3/ Les méthodes utilisant la saturation du myocarde par un gaz inerte radioactif ou non (KETY, INGVAR et LASSEN), bien qu'étant considérées par beaucoup d'auteurs comme méthodes de référence, ne fournissent qu'une clearance fractionnelle et non un débit vrai ; de plus divers facteurs autres que le débit les affectent.
- 4/ Les diverses techniques tirées de l'interprétation du RADIOCARDIOGRAMME sont critiquables.
- 5/ Le débit sanguin du sinus veineux coronaire (quelle que soit la méthode de mesure) n'est pas représentatif du débit sanguin coronaire global.
- 6/ Il n'y a donc pas, pour la mesure du débit sanguin coronaire de méthode de référence, contrairement à ce qui se passe pour la mesure du débit cardiaque effectuée :
 - soit en appliquant le principe de STEWART et HAMILTON et en utilisant comme indicateur le Vert d'Indocyanine,
 - soit en appliquant le principe de FICK avec l'Oxygène comme indicateur.

7/ Il n'y a cependant pas lieu de jeter un discrédit total sur les méthodes actuellement proposées, car :

- . bien que diverses dans leurs principes et leurs résultats théoriques, voire parfois contradictoires (à première vue) dans leurs résultats pratiques,
- . elles peuvent fournir, couplées aux autres renseignements que recherche habituellement le médecin, des résultats intéressants,
- . de plus, leur interprétation, guidée par la connaissance exacte de leur signification, ne sera pas abusive, donc finalement source de discrédit injustifié ...

8/ Si, à l'avenir, le médecin voit se dessiner de nouvelles possibilités (cartographie dynamique du réseau vasculaire myocardique, utilisation couplée d'un gaz inerte et de son isotope radioactif, perfectionnement des différents fluxmètres ...), il devra :

- . rester exigeant vis à vis de telle nouvelle méthode et réclamer :
 - une mesure de débit de préférence à une mesure de clearance,
 - une méthode de mesure déjà testée vis à vis des divers débitmètres de référence,
 - une méthode de mesure répétable autant qu'il est souhaitable pour tenter de vérifier que l'investigation métabolique entreprise est réalisée dans des conditions raisonnables d'état stationnaire,
- . se souvenir qu'en première approximation, on peut avoir une idée du caractère stationnaire du débit sanguin coronaire lorsque la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne sont " stables ".

- 9/ Il faut donc nous résigner à interpréter les mesures de débit sanguin coronaire humain en fonction de ce que l'on sait de la circulation coronaire animale vue à travers ces méthodes de mesure, et non tirer de variations chiffrées des conclusions qui n'ont pas toujours figure d'hypothèses.
- 10/ Beaucoup de travail reste à faire, mais l'espoir demeure car " Pouvoir explorer est, à mon avis, une grande partie de l'art " (Hippocrate, Epid.III, cité par René Laënnec).

CONCENTRATION RADIOACTIVE

en coups / minute / echantillon

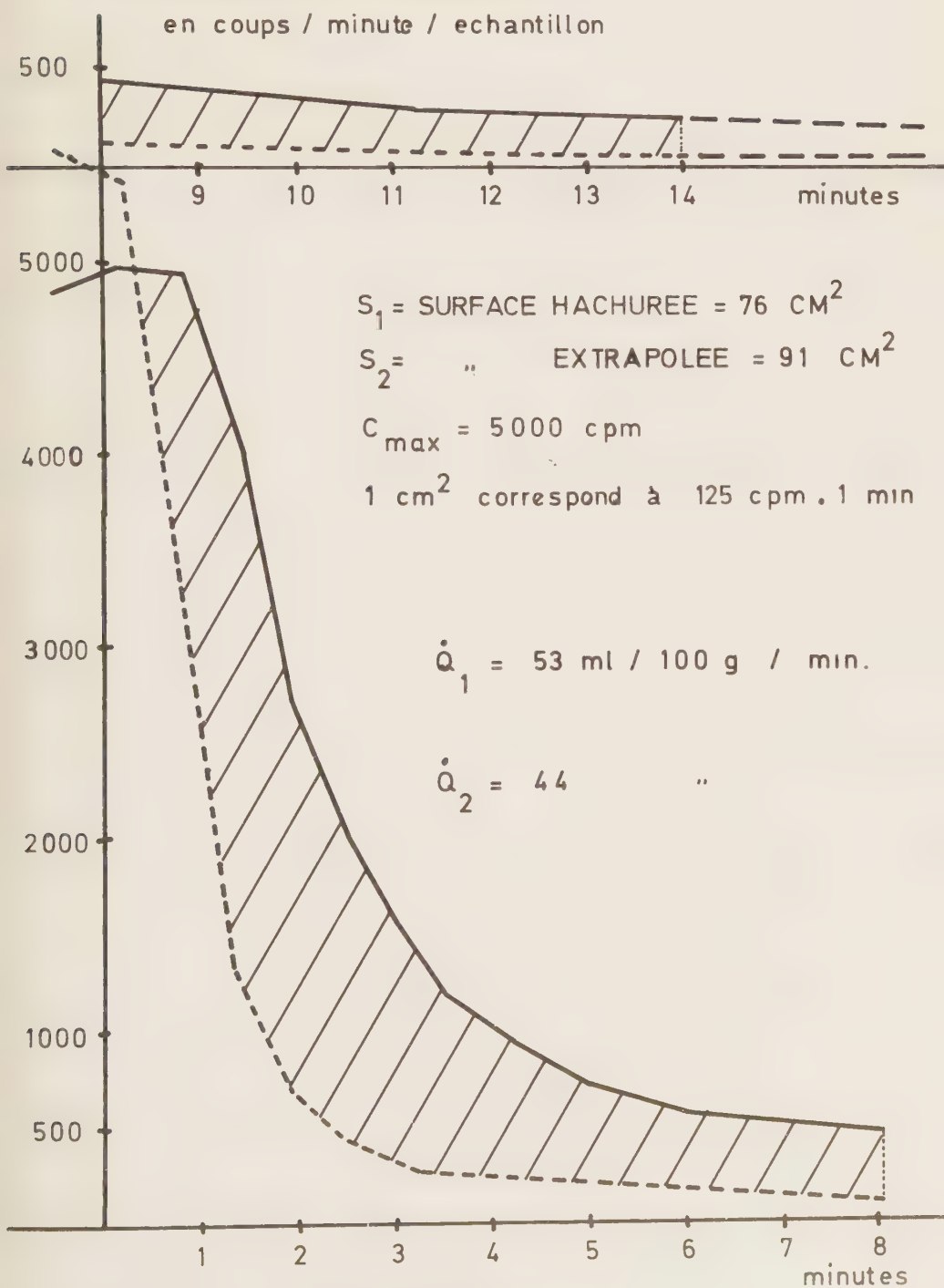


FIGURE 1

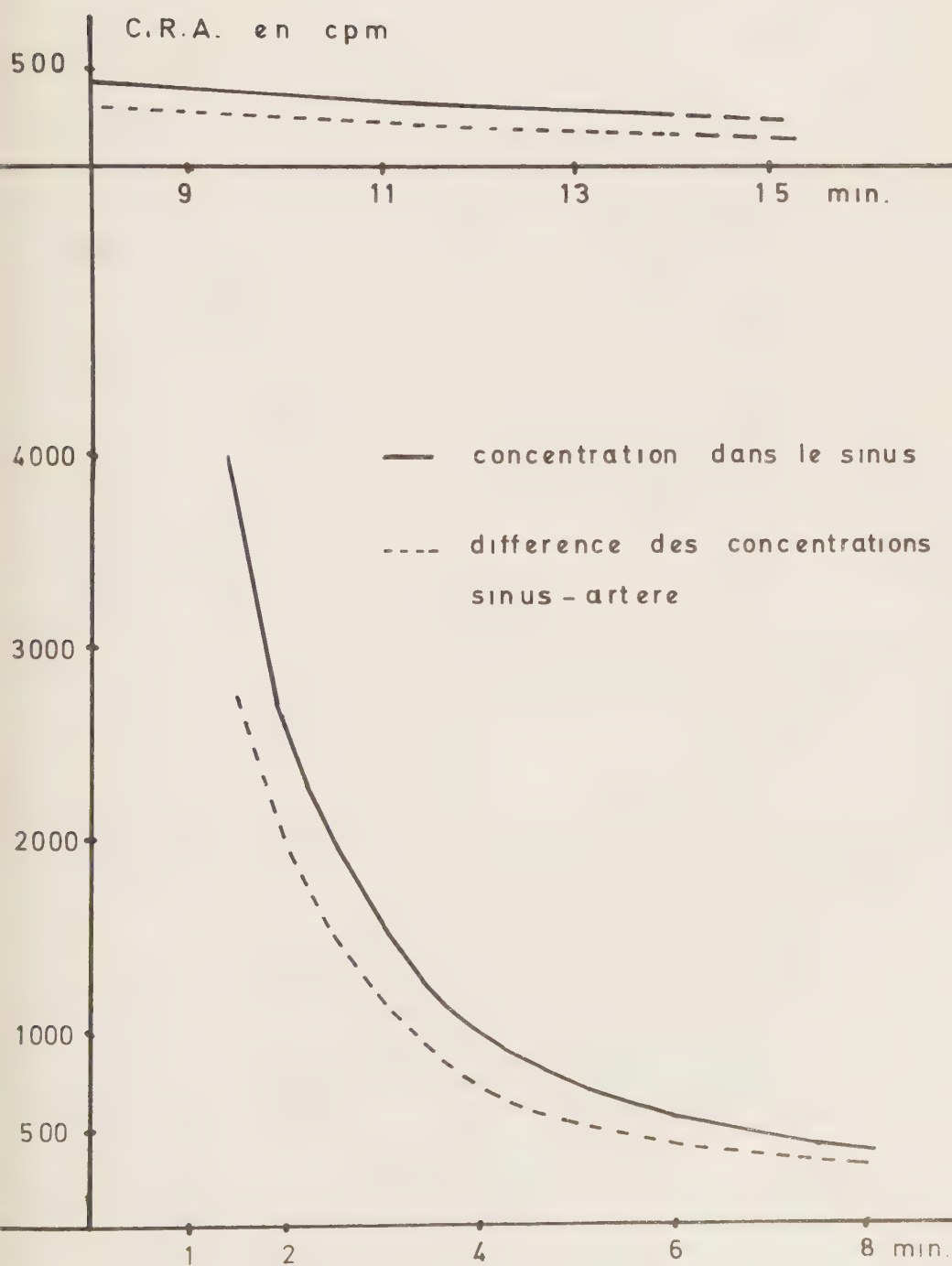
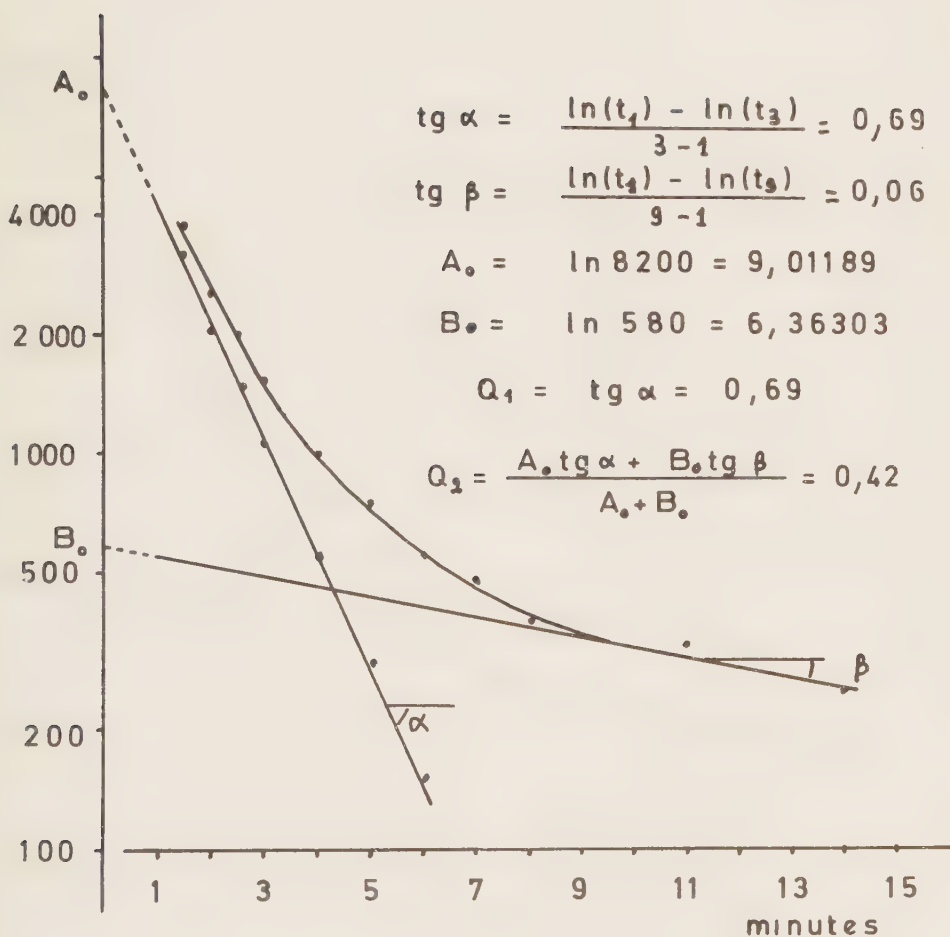
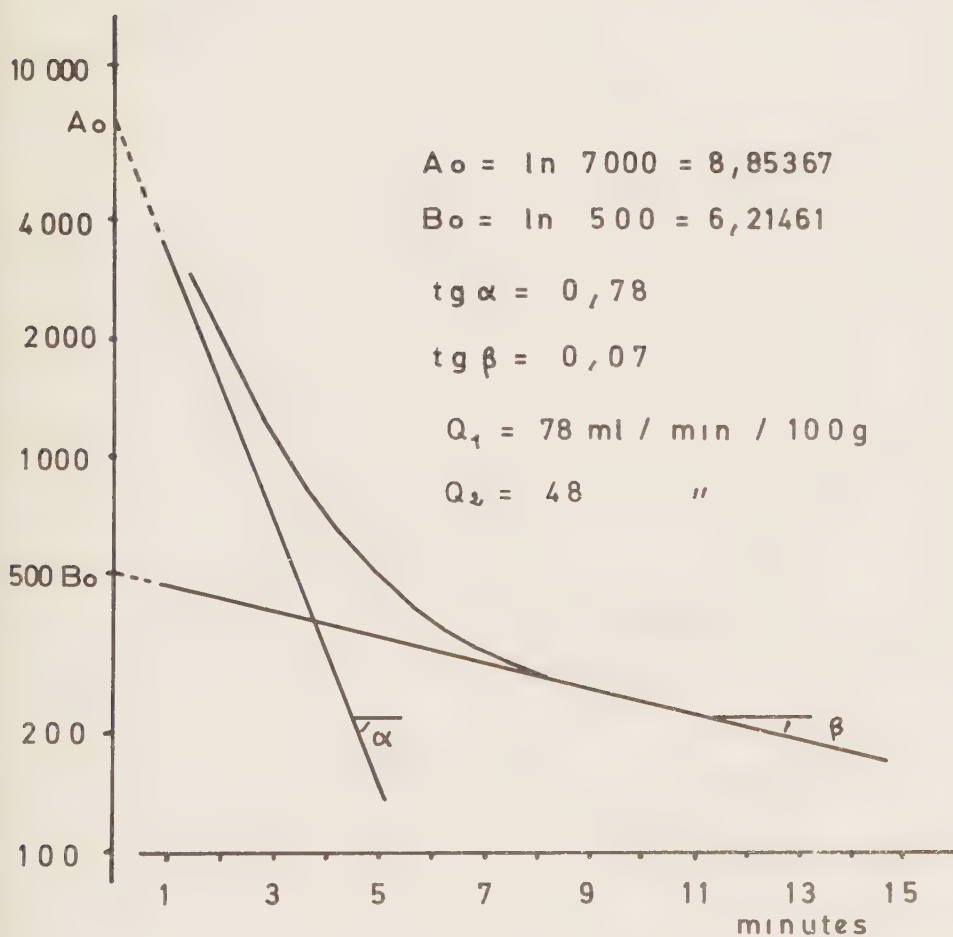


FIGURE 2



Decomposition en 2 exponentielles
de la courbe des concentrations
veineuses coronaires (V)

FIGURE 3



Decomposition en 2 exponentielles
 de la courbe obtenue en soustrayant
 de la décroissance veineuse la
 décroissance arterielle (V - A)

FIGURE 4

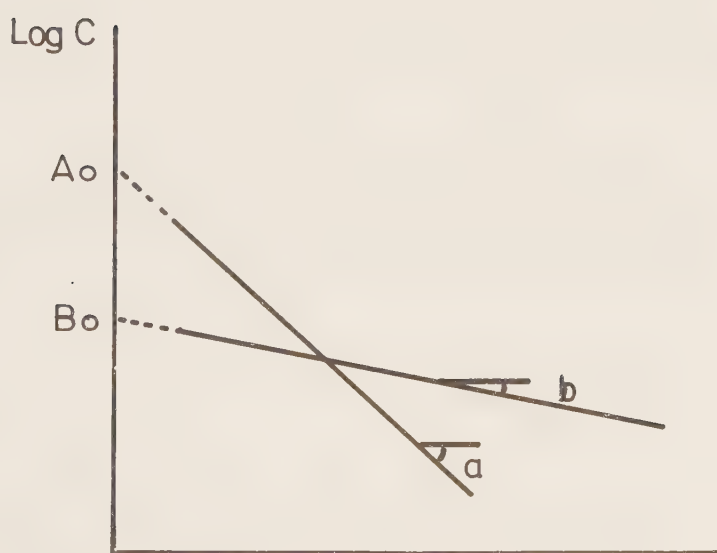


Figure 5

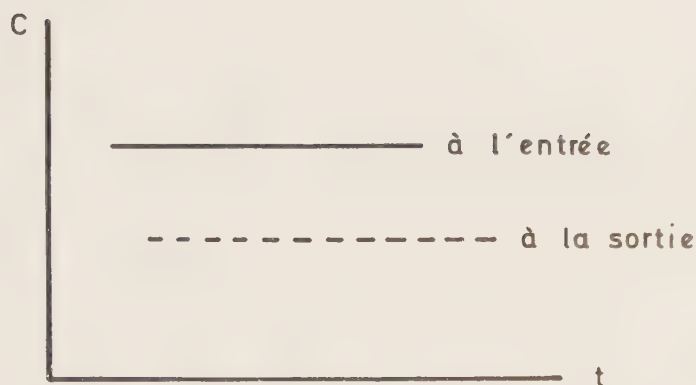


Figure 6 A débit et concentrations stables, le temps de transit ne joue pas .

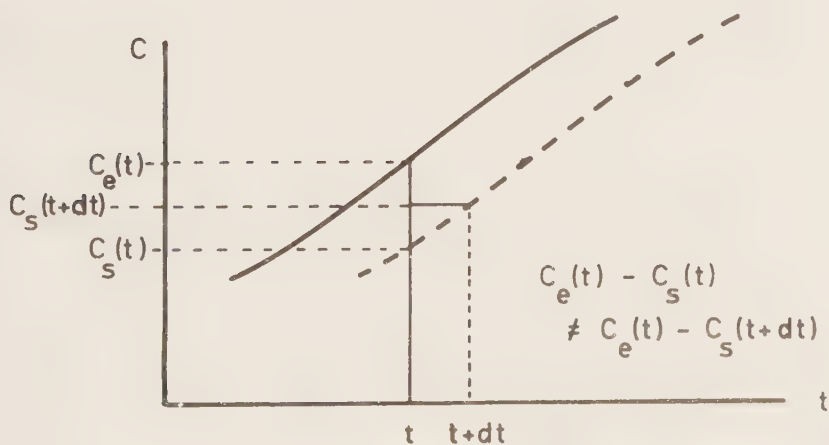
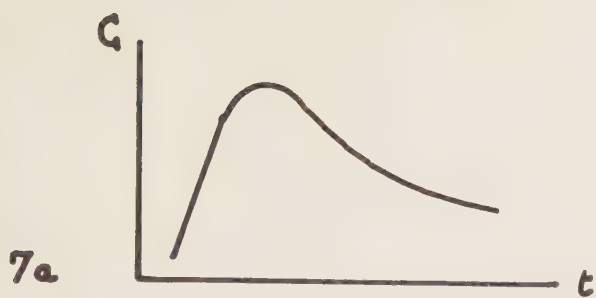
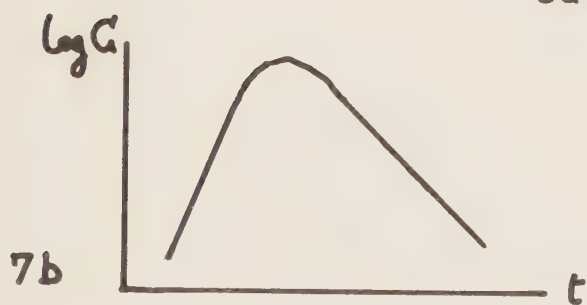


Fig. 6 bis A débit constant, la variation de C et C_s aboutit à une fixation d'indicateur variable selon le temps de transit moyen dt



sans recirculation



avec recirculation

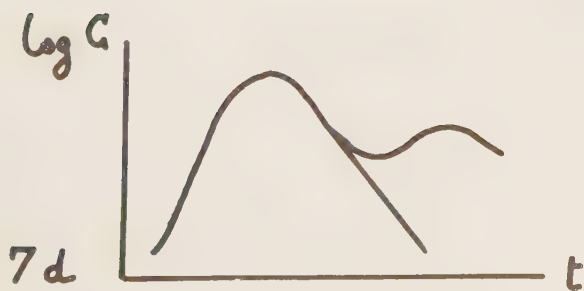


Fig. 7

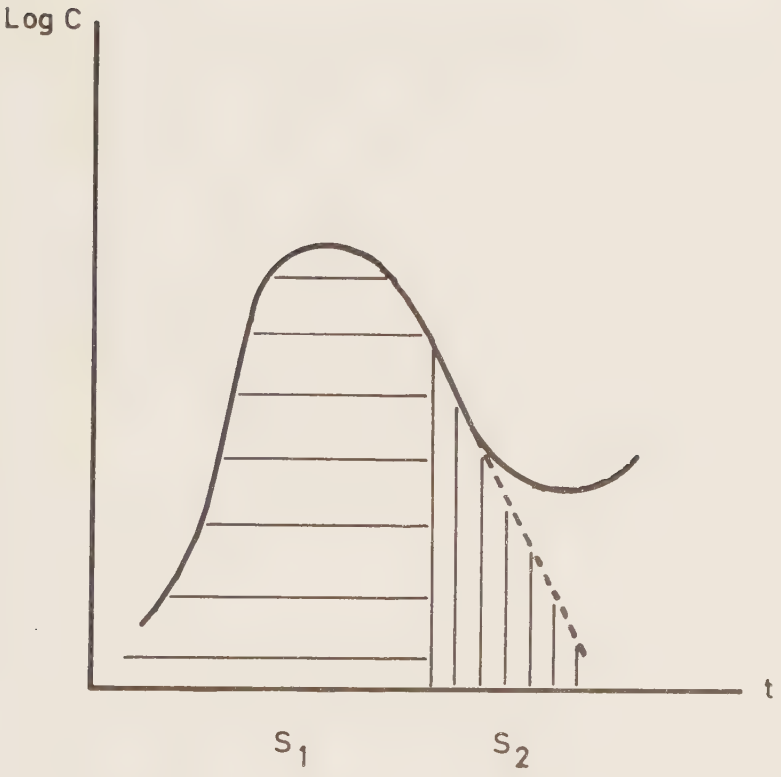


Figure 8

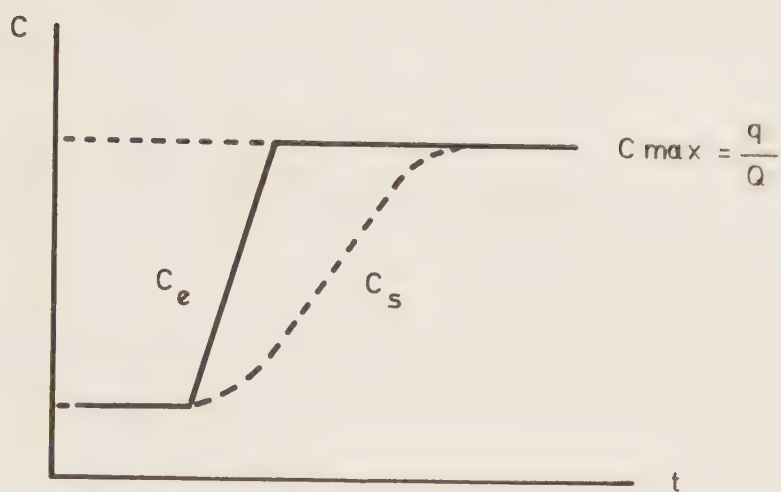


Figure 9

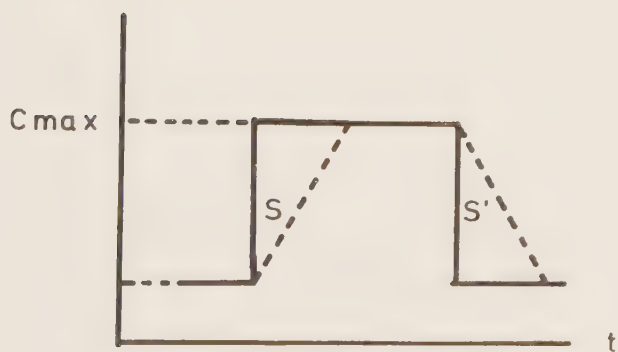
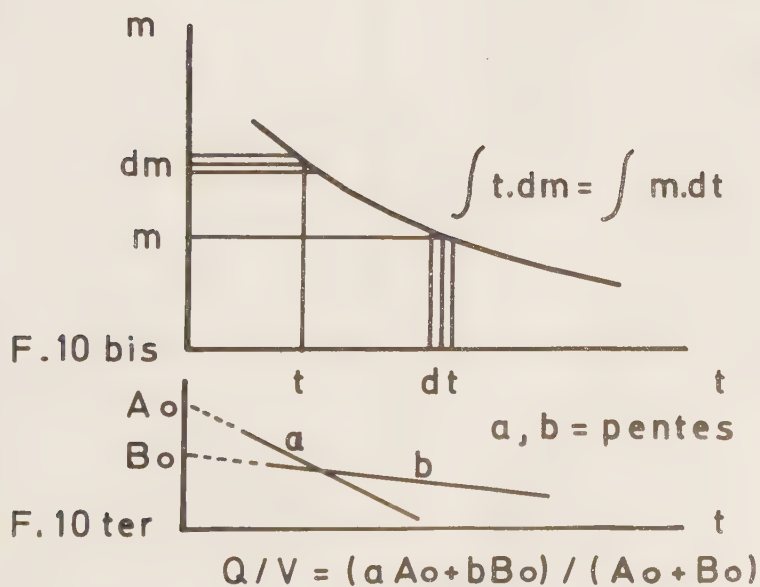
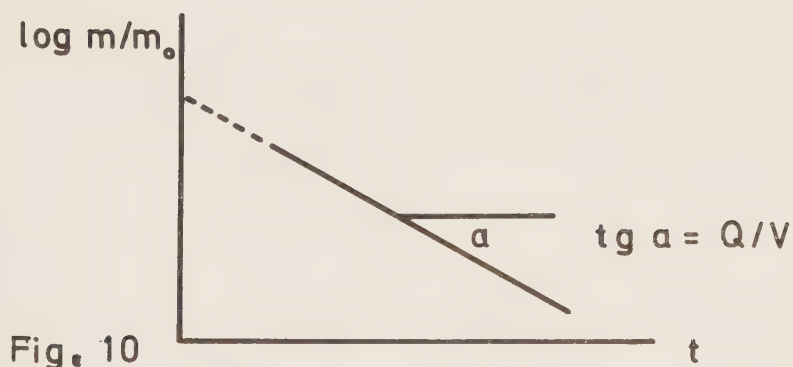
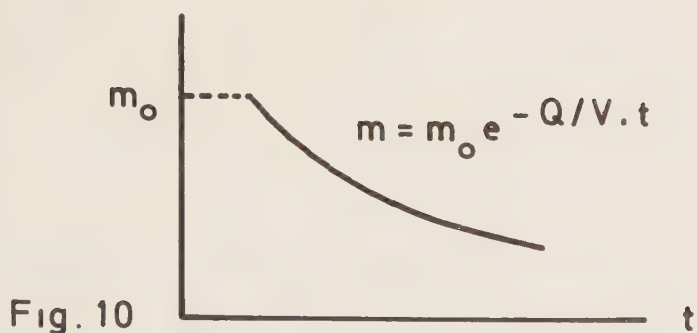


Figure 9 bis



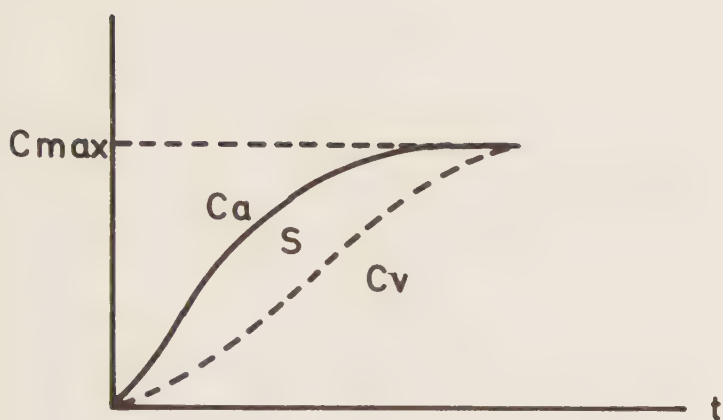


Fig. 11

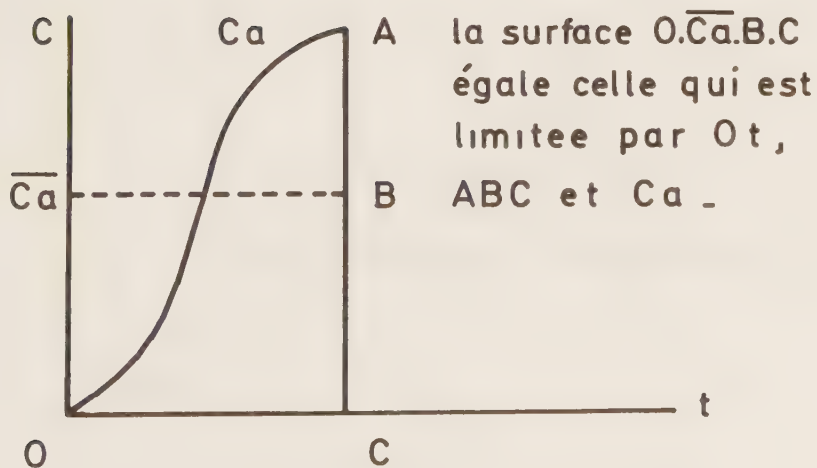


Fig. 12

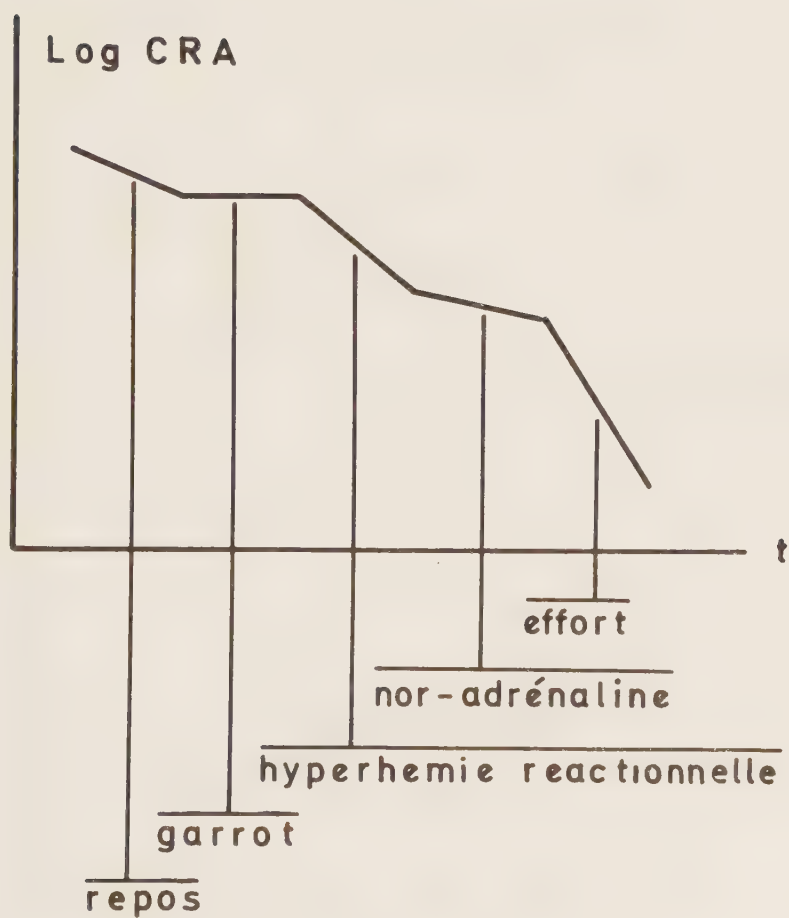
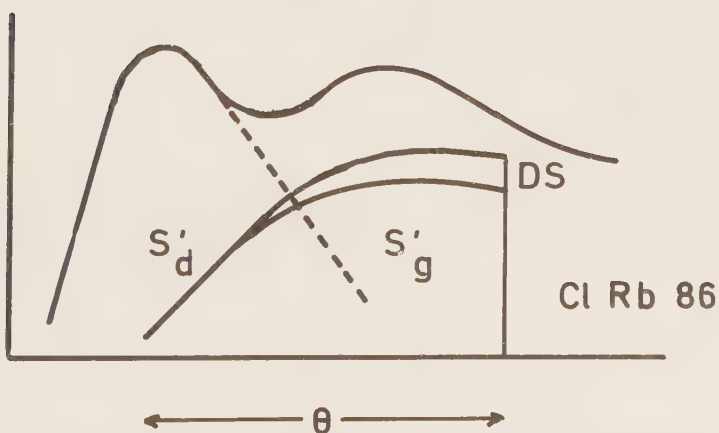
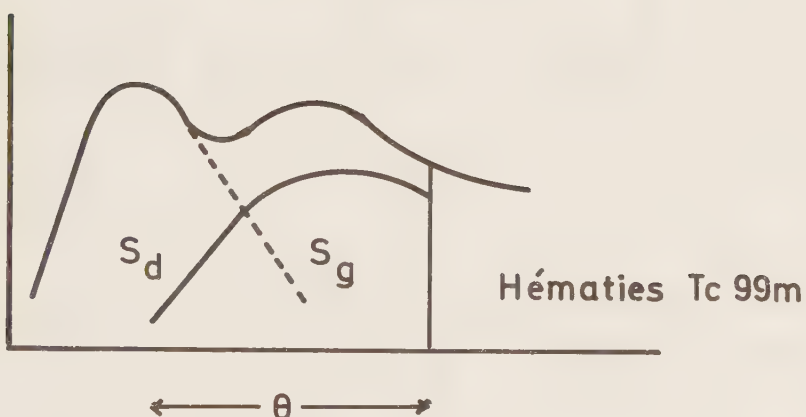
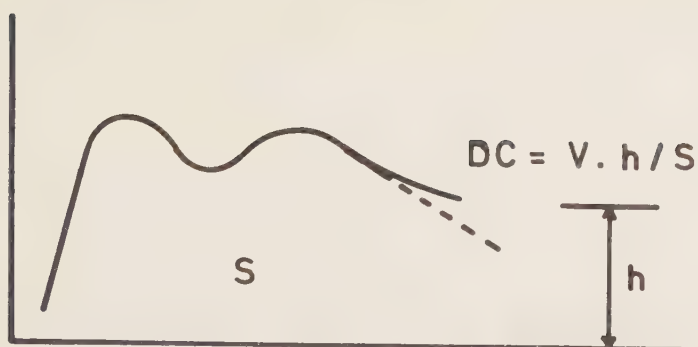


Fig. 13



$$DS = S_d / S'_d \cdot S'_g - S_g \quad DSC = DS / S \cdot DC$$

Fig. 14

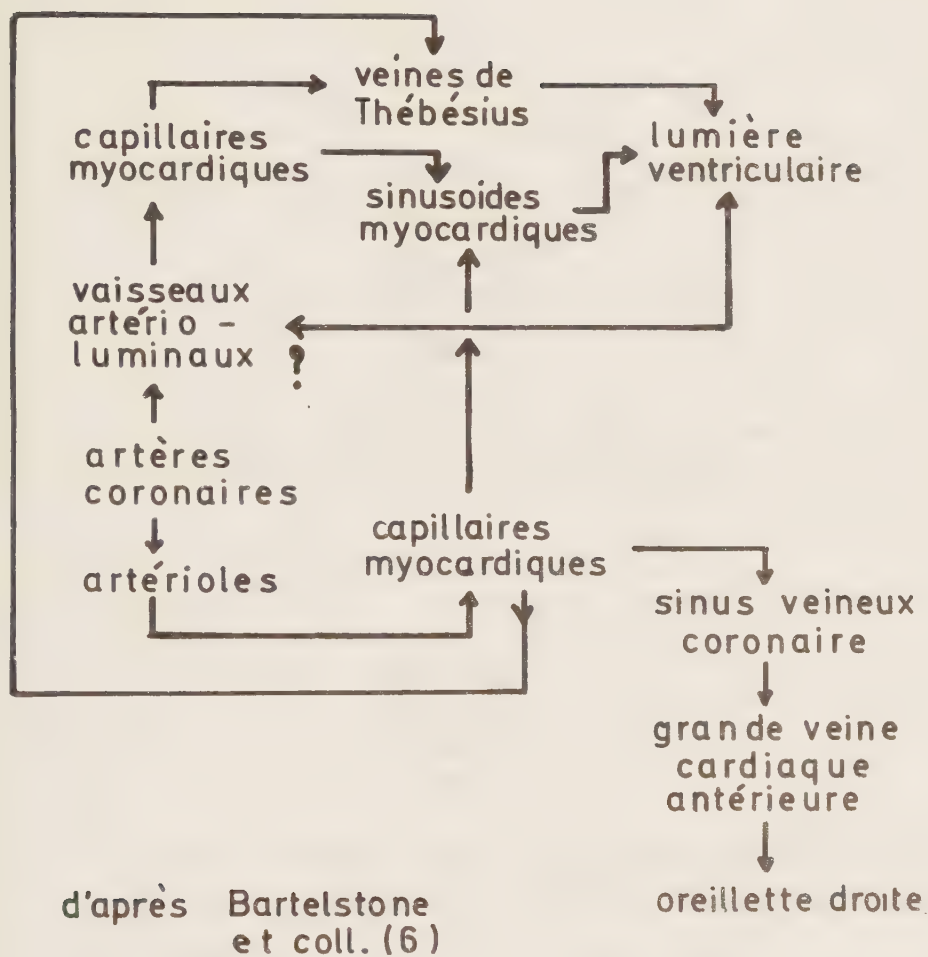


Fig. 15



normal

insuffisance cardiaque



chez l'insuffisant cardiaque le DC est bas, le DSC s'élève et le rapport DSC/DC encore plus.

Fig. 16

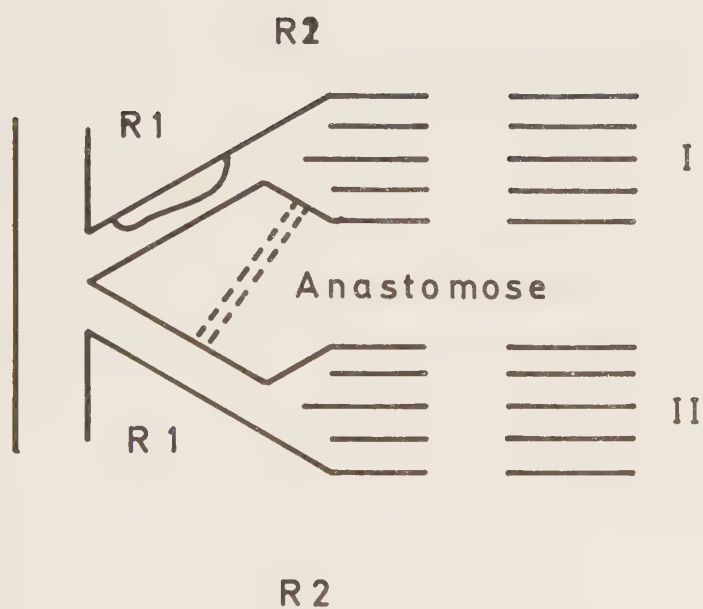


Fig. 17

Vu,
le Président de thèse :

Vu,
le Doyen de la Faculté
de Médecine de CRETEIL :

P.Y. HATT

M. RAPIN

Vu et Permis d 'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABRAMS HL, ADAMS DF.

The coronary arteriogram.

New Eng. J. Med. (I) 281 = 1276, 1969.

, (II) 281 = 1336, 1969.

- 2 - AFONSO S.

A thermo-dilution flowmeter

J. Appl. Physiol. 21 = 1883, 1966.

- 3 - AUKLAND K., KIIL F., KJEKSHUS J., SERUB G.

Local myocardial blood flow measured by hydrogen polarography ; distribution and effect of hypoxia.
Acta physiol. Scand. 70 = 99, 1967.

- 4 - BALTAXE HA., FORMANEK G., LOKEN M., AMPLATZ K.

Clinical limitations to use of Xenon for measurement of myocardial blood flow.
Invest. Radiol. 4 = 317, 1969.

- 5 - BARGETON D., DURAND J..

Etude de la Circulation in : Physiologie - KAYSER C.-
Ed. Med. Flammarion, Paris, 1970.

- 6 - BARTELSTONE HJ., SCHERLAG BJ., CRANEFIELD PF.,
HOFFMAN BF.

Partition of canine coronary blood flow.
Bull. NY. Acad. Med. 42 = 951, 1966.

- 7 - BASSINGTHWAIGHTE JB., STRANDELL T., DONALD DE.

Estimation of coronary blood flow by wash out of diffusible indicator.
Circ. Res. 23 = 259, 1968.

- 8 - BENCHIMOL A., MAIA IG., MAROKO PR.

Selective coronary dye dilution curves in normal subjects and in patients with coronary disease.
Amer. J. Cardiol. 22 = 844, 1968.

- 9 - BERCU BA., DANFORTH WH., PUND EE., DIETTERT GA.

Radioactive Sodium (Na 22) for the measurement of myocardial blood flow.
(Abstract) J. Clin. Invest. 37 = 877, 1958.

- 10 - BERNE RM., RUBIO R.

Acute coronary occlusion ; early changes that induces coronary dilatation and the development of collateral circulation.
Amer. J. Cardiol. 24 = 776, 1969.

- 11 - BERNSTEIN L., FRIESINGER GC., LICHTLEN P.R., ROSS RS.

The effect of introglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dog ; myocardial blood flow measured with Xe 133.
Circulation 33 = 107, 1966.

- 12 - BERTHO E.

Anatomie normale comparative des artères et veines du coeur des différentes espèces animales (homme, chien, veau, porc, mouton, cheval, chevreuil et souris).
Arch. Anatom. (Strasbourg) 47 = 283, 1964.

- 13 - BING RJ., HELLEMS HK., REGAN TJ.

Measurement of coronary blood flow in man.
Circulation 22 = 1, 1960.

- 14 - BING RJ., BENNISH A., BLUEMCHEN G., COHEN A.,
GALLAGHER JP., ZALESKI RJ.

The determination of coronary blood flow equivalent with coincidence counting technique.
Circulation 29 = 833, 1964.

- 15 - BING RJ., COWAN C., BOTTCHEER D., CORSINI G.,
DANIELS CG.

A new method of measuring coronary blood flow in man.
J.A.M.A. 205 = 277, 1968.

- 16 - BLOOR CM., LIEBOW AA.

Coronary collatéral circulation.
Amer. J. Cardiol. 16 = 238, 1965.

- 17 - BLOOR CM., ROBERTS LE.

Effect of intravascular isotope content on the isotopic determination of collateral coronary blood flow.
Circ. Res. 16 = 537, 1965.

- 18 - BOND RF., BAREFOOT CA.

Evaluation of an electromagnetic catheter tip velocity sensitive blood flow probe.
J. Appl. Physiol. 23 = 403, 1967.

III

- 19 - BRANDI G., FAM WM., MCGREGOR M.
Measurement of coronary flow in local areas of myocardium using Xe 133.
J. Appl. Physiol. 24 = 446, 1968.
- 20 - BURTON AC.
Physiologie et Biophysique de la circulation.
Traduction française de J. GONTIER - Masson et Cie,
Editeur - Paris, 1967.
- 21 - CHRISTENSEN EE., BONTE FJ.
Radionuclide coronary angiography and myocardial blood flow.
Radiology - 95 = 497, 1970.
- 22 - COHEN LS., ELLIOTT WC., GORLIN R.
Measurement of myocardial blood flow using Kr 85.
Amer. J. Physiol. 206 = 997, 1964.
- 23 - COHEN A., ZALESKI RJ., LUEBS ED., BING RJ.
The use of position emitter in the determination of coronary blood flow in man.
J. Nucl. Med. 6 = 651, 1965.
- 24 - COHEN LS., ELLIOT WC., KLEIN MD., GORLIN R.
Coronary heart disease = clinical cinearteriographic and metabolic correlations.
Amer. J. Cardiol. 17 = 153, 1966.
- 25 - COHEN A., ZALESKI EJ., BALEIRON H., STOCK TB., CHITBA C., BING RJ.
Measurement of Coronary blood flow using Rb84 and the coincidence counting method = a critical analysis.
Amer. J. Cardiol. 19 = 556, 1967.
- 26 - CONN HL., jr.
Use of external counting technics in studies of the circulation.
Circ. Res. 10 = 505, 1962.
- 27 - COWAN C., DURAN PM, CORSINI G., GOLDSCHLAGER N., BING RJ.
The effect of vitroglycerin on myocardial blood flow in man measured by coincidence counting and bolus injection of Rb84.
Amer. J. Cardiol. 24 = 154, 1960.

- 28 - DIETZMAN RH., NORDBERG ED., LOKEN MK., LILLEHEI RC.
Xenon 133 myocardial blood flow determination ;
a simple new balloon technique.
J. Appl. Physiol. 24 = 446, 1968.
- 29 - DIMATTEO J., VACHERON A., SABAUT D., KELLERSHOHN C.
de VERNEJOUL P., NESTAN P.
Nouvelle méthode de mesure du débit coronaire
par le Rb86.
Arch. Mal. Cœur 63 = 1657, 1970.
- 30 - DONATO L., BARTOLOMEI G., GIORDANI R.
Evaluation of myocardial blood perfusion in man
with radioactive K42 or Rb86 and precordial coun-
ting.
Circulation 29 = 195, 1964.
- 31 - DONATO L., BARTOLOMEI G., FEDERIGHI F., TORREGGIANI G.
Measurement of coronary blood flow by external
counting with Rb86 ; critical appraisal and reeva-
luation of the method.
Circulation 33 = 708, 1966.
- 32 - DWYER EN., Jr.
Regional myocardial blood flow.
Circulation 45 = 1, 1972.
- 33 - ECKENHOFF JE., HAFKENSCHIEL JH., HARMEL MH.,
GOODALE WF., LUBIN M., BING RJ., KETY SS.
Measurement of coronary blood flow by the nitrous
oxide method.
Amer. J. Physiol. 152 = 356, 1948.
- 34 - ELLIOT ES.
Controlled cardiac output studies in dogs (part I) :
simple method for estimation of coronary return blood
flow in dogs and its evaluation under conditions of
controlled cardiac output.
Circ. Res. 9 = 1357, 1961.
- 35 - FORTE IE., POTGIETER L., SCHMITTHENER JE., NEAL HS.,
HAFKENSCHIEL JH.
Practical limitations of the Kety method for deter-
mining coronary blood flow by infrared analysis of
blood N₂O.
Amer. Heart J. 61 = 81, 1961.

- 36 - FORTE IE., SCHMITTHENNER JE., NEAL HS.
Measurement of coronary blood flow using radioactive iodine compared with N_2O .
Circ. Res. 9 = 547, 1961.
- 37 - FRIEDBERG CK.
Diseases of the heart - 3ème Edition. 1966 -
WB SAUNDERS, Editor - Philadelphia and London.
- 38 - GANZ W., TAMURA K., MARCUS HS., DONOSO R., YOSHIDA S.,
SWAN HJC.
Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man.
Circulation 44 = 181, 1971.
- 39 - GENSINI GG., da COSTA BCB.
The coronary collateral circulation in living man.
Amer. J. Cardiol. 24 = 393, 1969.
- 40 - GREGG DE., FISHER LC.
Blood supply to the heart; in : Handbook of Physiology, Circulation, 1963, Edited by "American Physiological Society, Washington DC."
- 41 - GREGG DE.
Coronary circulation in health and disease
1950, Henry KIMPTON, London.
- 42 - GREGG DE.
Physiology of the coronary circulation.
Circulation 27 = 1128, 1963.
- 43 - GRIGGS DM., NAKAMURA Y.
Effect of coronary constriction on myocardial distribution of iodo-antipyrine.
Amer. J. Physiol. 215 = 1082, 1968.
- 44 - HADDY FJ.
Physiology and Pharmacology of the coronary circulation and myocardium particularly in relation to coronary artery disease.
Amer. J. Med. 47 = 274, 1969.
- 45 - HAFT JJ., DAMATO AN.
Measurement of myocardial blood flow after myocardial infarction in the closed chest dog.
Amer. Heart J. 77 = 641, 1969.

- 46 - HARMAN MA., MARKOV A., LEHAN PH., OLDEWURTEL HA.,
REGAN TJ.
Coronary blood flow measurement in the presence of
arterial obstruction.
Circ. Res. 19 = 632, 1966.
- 47 - HEDWORTH-WHITTY RB., HONSLEY E., ABRAHAM AS.
An improved technique for measuring changes in
myocardial perfusion by the nitrous oxide method.
Cardiovasc. Res. 3 = 496, 1969.
- 48 - HENLY WS., CREECH O., COUVES CM., MORGAN MC.,
CHAPMAN DW., ALLEN HC jr.
Determination of myocardial blood flow utilizing
iodinated (I 131) human serum albumin.
Surg. Forum 7 = 306, 1956.
- 49 - HERD JA., HOLLENBERG M., THORBURN GD., KOPALD HH.,
BARGER AC.
Myocardial blood flow determined with Kr85 in
unanesthetized dogs.
Amer. J. Physiol. 203 = 122, 1962.
- 50 - IERSHIGOLD EJ., STEINER SH., SAPIRSTEIN LA.
Distribution of myocardial blood flow in the rat.
Cir. Res. 7 = 551, 1959.
- 51 - HILTGEN M.
Les indications de la coronarographie.
Cahiers Sandoz n° 10 - 1970.
- 52 - HINSHAW DB., SYPHERS CE., FEIKES HC., COGGIN J.,
BREWER LA., 3rd.
Experimental studies in coronary blood flow employ-
ing a square wave electromagnetic flow meter.
Bull. Soc. Int. Chirur. 21 = 667, 1962.
- 53 - HOLMBERG S., PAULIN S., PREROVSKI I., VARNAUSKAS E.
Coronary blood flow in man and its relation to the
coronary arteriogram.
Amer. J. Cardiol. 19 = 486, 1967.
- 54 - HOUDAS Y.
Clearance myocardique et débit sanguin coronaire.
Lille Med. 12 = 1381, 1967.

- 55 - HOUDAS Y., LEMAIRE-DELSOL G., KETELERS JY.,
HOUDAS-HEYRAUD C., BERTRAND ME., SAVAGE A.

Validité de l'emploi de la thermodilution pour la
mesure du débit coronaire.
Arch. Mal. Coeur 63 = 1088, 1970.

- 56 - INGVAR DH., LASSEN NA.

Regional blood flow of the cerebral cortex deter-
mined by Krypton 85.
Acta Physiol. Scand. 54 = 325, 1952.

- 57 - JOHANSON B., LINDER E., SEEMAN T.

Coronary collateral blood flow in relation to the
mass of ischemic myocardium studied with Kr 85.
Acta Physiol. Scand. 63 = 495, 1965.

- 58 - JOHNSON PC., SEVELIUS G.

Measurement of myocardial blood flow ; radioisotopes
techniques used in patients with normal and arterio-
sclerotic hearts after infarction.
J.A.M.A. 173 = 1231, 1960.

- 59 - JOHNSON PC., HORTON G., DRISCOLL TB.

Reevaluation of myocardial blood flow with modified
radioisotopes techniques.
Angiology 13 = 481 - 1962.

- 60 - JORGENSEN CR., HITAMURA K., GOBEL FL., TAYLOR HL.,
WANG Y.

Long term precision of the N₂O method for coronary
blood flow during heavy upright exercise.
J. Appl. Physiol. 30 = 338, 1971.

- 61 - KATTUS AA., - moderator

Diagnosis, medical and surgical management of
coronary insufficiency.
The UCLA interdepartmental conference ;
Ann. Int. Med. 69 = 115, 1968.

- 62 - KELLERSHOHN C.

Enseignement pour l'attestation d'études des appli-
cations médicales des radio-éléments artificiels -
1967 - INSTN - CEA - SACLAY.

- 63 - KETY SS.

Measurement of regional circulation by the local
clearance of radioactive sodium.
Amer. Heart J. 38 = 321, 1949.

VIII

- 64 - KIRK ES., HONIG CR.

Non uniform distribution of blood flow and gradients of oxygen tension within the heart.
Amer. J. Physiol. 207 = 661, 1964.

- 65 - KLEIN MD., COHEN LS., GORLIN R.

Krypton 85 myocardial blood flow ; precordial scintillation versus coronary sinus sampling.
Amer. J. Physiol. 209 = 705, 1965.

- 66 - KLOCKE FJ., KOBERSTEIN RC., PITTMAN DE., BUNNELL IL., GREENE DG., ROSING DR.

Effect of hétérogenous myocardial perfusion on coronary venous hydrogen desaturation curves and calculation of coronary blood flow.
J. Clin. Invest. 47 = 2711, 1968.

- 67 - KLOCKE FJ., WITTEMBERG SM.

Heterogeneity of coronary blood flow in human coronar artery disease and experimental myocardial infarction.
Amer. J. Cardiol. 24 = 782, 1969.

- 68 - KLOCKE FJ., ROSING DR., PITTMAN DE.

Inert gas measurement of coronary blood flow.
Amer. J. Cardiol. 23 = 548, 1969.

- 69 - KNOEBEL SB., McHENRY PL., STEIN L., SORREL A.

Myocardial blood flow in man as measured by a coincidence counting system and a single bolus of Cl Rb 84.
Circulation : 36 = 187, 1967.

- 70 - KNOEBEL SB., McHENRY PL., ROBERTS D., STEIN L.

Myocardial blood flow in man measured by a coincidence counting system and a single bolus of ClRb 84 = effect of nitroglycerin.
Circulation : 37 = 932, 1968.

- 71 - KRAMER K., LOCHNER W., WETTERER E.

Methods of measuring blood flow; in: Handbook of Physiology, Circulation.

- 72 - KRASNOW N., LEVINE HJ., WAGMAN RJ., GORLIN R.

Coronary blood flow measured by Iodo-antipyrine (I - 131).
Circ. Res. 12 = 58, 1963.

- 73 - KUPIC EA., NEYAZAKI T., SUGDEN R., SAPIRSTEIN LA.
Theoretical limitations of the indicator dilution technique in coronary blood flow measurement.
Invest. Radiol. 1 = 129, 1966.
- 74 - LAFONTANT RR., FEINBERG H., KATZ LN.
Partition of coronary blood flow and cardiac O_2 extraction between coronary sinus and other coronary drainage channels.
Circ. Res. 11 = 686, 1962.
- 75 - LEB G., DERNTL F., GOLDSCHLAGER N., COWAN C., BING RJ.
Determination of effective and total coronary blood flow using Rubidium 84.
Amer. J. Med. Sci. 257 = 203, 1969.
- 76 - LESBRE JP., CALAZEL P., MERIEL P., SALVADOR M.
La circulation coronaire.
Coeur Med. Int. 6 = 455, 1967.
- 77 - LEVY MN., de OLIVEIRA JM.
Regional distribution of myocardial blood flow in the dog as determined by Rb 86.
Circ. Res. 9 = 96, 1961.
- 78 - LEVY MN., IMPERIAL ES., ZIESKE H.
Collateral blood flow to the myocardium as determined by the clearance of the Rb 86 Chloride.
Circ. Res. 9 = 1035, 1961.
- 79 - LEVY MN., BERNE RM.
Heart.
Ann. Rev. Physiol. 32 = 373, 1970.
- 80 - LOVE WD., BURCH GE.
Differences in the rate of Rb 86 uptake by several regions of the myocardium of control dogs and dogs receiving L - norepinephrine or pitressin.
J. Clin. Invest. 36 = 479, 1957.
- 81 - LOVE WD., BURCH GE.
A study in dogs of methods suitable for estimating the rate of myocardial uptake of Rb 86 in man and the effect of L - norepinephrine and pitressin on Rb 86 uptake.
J. Clin. Invest. 36 = 468, 1957.

- 82 - LOVE WD., BURCH GE.

Influence of the rate of coronary plasma flow on the extraction of Rb 86 from coronary blood.
Circ. Res. 7 = 24, 1959.

- 83 - LOVE WD., O'NEALLIE LP.

Relationship of blood flow and myocardial clearance in right and left ventricle.
Amer. J. Physiol. 205 = 382, 1963.

- 84 - LOVE WD.

Isotope clearance and myocardial blood flow.
Amer. Heart J. 67 = 579, 1964.

- 85 - LOVE WD., Y ISHIHARA, LYON LD., SMITH RO.

Differences in the relationship between coronary blood flow and myocardial clearance of isotopes of Potassium, Rubidium and Cesium.
Amer. Heart J. 76 = 353, 1968.

- 86 - MADOFF IM., HOLLANDER W.

Experiences with I (131) Na injected into the myocardium as an estimation of coronary blood flow.
J. Thorac. Cardio. Surg. 42 = 755, 1961.

- 87 - MARCHIORO T., FELDMAN A., OWENS JC., SWAN H.

Measurement of myocardial blood flow: indicator dilution technique.
Circ. Res. 9 = 541, 1961.

- 88 - MASON DT., SPANN JF., jr, ZELLIS R., AMSTERDAM EA.

Physiologic approach to treatment of angina pectoris.
New England J. Med. 281 = 1225, 1969.

- 89 - Mc GREGOR M., FAM WM.

Regulation of coronary blood flow.
Bull. N.Y. Acad. Med. 42 = 940, 1966.

- 90 - McHENRY PL., KNOEBEL SB.

Measure of coronary blood flow by coincidence technique and a single bolus of Cl.Rb.84.
J. Appl. Physiol. 22 = 495, 1967.

- 91 - McINTYRE WJ., PRITCHARD WH.

Failure of precordial to arterial clearance ratio to predict a coronary flow index.
J. Appl. Physiol. 24 = 464, 1968.

- 2 - MEIER P., ZIERLER KL.
On the theory of the indicator dilution method
for measurement of blood flow and volume.
J. Appl. Physiol. 6 = 731, 1954.
- 3 - MELLANDER S., RUSHMER RF.
Venous blood flow recorded with an isothermal
flowmeter.
Acta. Physiol. Scand. 48 = 13, 1960.
- 4 - MENA I., KATTUS AA., GREENFIELD MA., BENNETT LR.
Effect of coronary blood flow on radio-isotopes
dilution curves measured by precordial scintillation
detection.
Circ. Res. 9 = 911, 1961.
- 5 - MOIR TW., DEBRA DW.
Measurement of the endocardial distribution of left
ventricular coronary blood flow by Rb 86 Chloride.
Amer. Heart J. 69 = 795, 1965.
- 6 - MUNFORD RS., McMULLAN GK., LOVE WD.
Circulating coronary blood volume.
Circ. Res. 17 = 155, 1965.
- 7 - MURPHY PM., FITZGERALD EJ., O'DONNELL LA. jr,
BURSIS PM., WILKINSON D.
Radioisotopes determination of myocardial blood
flow by surface counting and ratio formulas.
Circulation 28 = 357, 1963.
- 8 - NOLTING D., MACK R., LUTHY E., KIRSCH M., HOGANCAMP C.
Measurement of coronary blood flow and myocardial
Rb 86 uptake.
J. Clin. Invest. 37 = 921, 1958.
- 9 - PERONNEAU PA., HINGLAIS JR.
Methode Doppler ultrasonore impulsioneelle et
analyse de l'écoulement sanguin.
Problèmes actuels de Réanimation. 1971 - p = 41 -
Librairie Arnette, Editeur, Paris.
- 0 - PIEPER HP.,
Catheter tip flowmeter for coronary arterial flow
in closed chest dogs.
J. Appl. Physiol. 19 = 1199, 1964.

- 101 - PITT A., FRIESINGER GC., ROSS RS.

Measurement of blood flow in the right and left coronary artery beds in humans and dogs using the Xenon 133 technique.
Cardiovasc. Res. 3 = 100, 1969.

- 102 - REES JR., REEDING VJ.

Myocardial blood flow measurement.
Proc. Roy. Soc. Med. 59 (suppl.) = 30, 1966.

- 103 - REES JR., REEDING VJ., ASHFIELD R., GIBSON D., GAVEY CJ.

Myocardial blood flow measurement with Xe 133 - effect of glyceryl trinitrate in dogs.
Brit. Heart J. 28 = 374, 1966.

- 104 - REES JR.

The myocardial collateral circulation.
Brit. Heart J. 31 = 1, 1969.

- 105 - REES JR.

Drugs and myocardial blood flow.
Proc. Roy. Soc. Med. 62 = 79, 1969.

- 106 - ROSS RS., UEDA K., LICHTLEN PR., REES JR.

Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selective injection of radioactive inert gas into the coronary arteries.
Circ. Res. 15 = 28, 1964.

- 107 - ROSTON S.

The arterial circulation of the heart.
Bull. Math. Biophys. 26 = 113, 1964.

- 108 - ROSTON S.

Effects of the collateral circulation of the heart.
Bull. Math. Biophys. 27 = 1, 1965.

- 109 - ROWE GG.

The nitrous-oxide method for determining coronary blood flow in man.
Amer. Heart J. 58 = 268, 1959.

- 110 - ROWE GG., CASTILLO CA., AFONSO S., CRUMPTON CW.

Coronary flow measured by the nitrous oxide method.
Amer. Heart J. - 67 = 457, 1964.

- 111 - RUTISHAUSER W., BUSSMAN WD., NOSEDA G., MEIER W.,
WELLAUER J.
Blood flow measurement through single coronary
artery by Roentgen densitometry.
Part I = a comparison of flow measured by a
radiologic technique applicable in the intact
organism and by electromagnetic flowmeter.
Amer. J. Roentgen. 109 = 12, 1970.
- 111 bis - RUTISHAUSER W., NOSEDA G., BUSSMAN WD., PRETER B.
Part II = Right coronary artery flow in conscious
man.
Amer. J. Roentgen 109 = 21, 1970.
- 112 - SAADJIAN A., QUERCY JF., HEUILLET G., CHEVALIER-
CHOLAT AM., TORRESANI J.
Mesure du débit cardiaque par la méthode de ther-
modilution ; aspects techniques.
Problèmes actuels de Réanimation.
1971, Librairie Arnette, Edit. Paris.
- 113 - SALISBURY PF., CROSS CE., OBLATH RW., RUBEN PA.
Local circulation in heart muscles with Na²⁴
clearance method.
J. Appl. Physiol. 14 = 475, 1962.
- 114 - SAPIRSTEIN LA., OGDEN E.
Theoretic limitations of the N₂O method for the
determination of regional blood flow.
Circ. Res. 4 = 245, 1956.
- 115 - SAPIRSTEIN LA.
Fractionation of the cardiac output of rats with
isotopic potassium.
Circ. Res. 4 = 689, 1956.
- 116 - SAPIRSTEIN LA.
Regional blood flow by fractionnal distribution
of indicators.
Amer. J. Physiol. 193 = 161, 1958.
- 117 - SANDERS RJ., SULLIVAN RG.
Cardiac output determination with radioactive
Krypton 85.
J. Surg. Res. 8 = 522, 1968.
- 118 - SCHARF SM., BROMBERGER BARNEA B., PERMUTT S.
Distribution of coronary venous flow.
J. Appl. Physiol. 30 = 657, 1971.

- 119 - SCOTT JC., COWLEY AW.
The effect of diazoxide on coronary blood flow.
Amer. J. Cardiol. 24 = 865, 1969.
- 120 - SEROUSSI S.
Communication personnelle, 1968.
- 120 bis - SEROUSSI S.
Communication personnelle, 1972.
- 121 - SEROUSSI S., LAURENT D.
La méthode de désaturation d'un indicateur diffusible, le Kr 85, appliqué à la mesure du débit intramyocardique ; évaluation expérimentale.
Arch. Mal. Coeur 60 = 642, 1967.
- 122 - SEROUSSI S., LAURENT D., KWELITZ H., JACOBS G.
Mesure simultanée à thorax fermé du débit sanguin coronaire et du débit ventriculaire gauche à l'aide du Krypton 85.
J. Physiol. (Paris) 59 = 187, 1967.
- 123 - SEVELIUS G., JOHNSON PC.
Myocardial blood flow determined by surface counting and ratio formulas.
J. Lab. Clin. Med. 54 = 669, 1959.
- 124 - SHELDON WC.
On the significance of coronary collateral circulation.
Amer. J. Cardiol. 24 = 303, 1969.
- 125 - SHEPPARD CW.
Basic principle of the tracer method introduction to tracer mathematical kinetics, 1962.
John Wiley and Sons Inc. Publishers - New York - London.
- 126 - SNYDER DD., SEVELIUS G., JOHNSON PC., CAMPBELL GS.
Coronary blood flow measured by a surface counting technique.
Surg. Gynecol. Obst. 111 : 371, 1960.
- 127 - STRANDNESS DE.
Pathological alterations in blood flow.
Ann. Rev. Med. 20 = 1, 1969.

- 28 - SULLIVAN JM., TAYLOR WJ., ELLIOTT WC., GORLIN R.
Regional myocardial blood flow.
J. Clin. Invest. 46 = 1402, 1967.
- 29 - TORREGIANI G., LENAERS A., FEDERIGHI G., MENECHINI G.,
BARTOLOMEI G., DONATO L.
Comparison of the precordial method with single
injection of Rb 86 with N₂O method for measurement
of coronary blood flow.
Experientia 22 = 126, 1966.
- 30 - UEDA H.
Regional myocardial blood flow measured by I 131
labelled macroaggregates of albumin.
Japan Heart J 6 = 534, 1965.
- 31 - VEALL N., VETTER H.
Radioisotopes technique in clinical research and
diagnosis, 1958. Butterworth and Co. Publisher,
Ltd. London.
- 32 - WAREMBOURG H., HOUDAS Y., DELOMEZ M., BERTRAND M.,
KETELERS JY.
La technique de thermodilution ; resultats pré-
liminaires de la mesure du débit sanguin.
Arch. Mal. Coeur 61 = 1401, 1968.
- 33 - WAREMBOURG H., HOUDAS Y., BERTRAND ME., DELOMEZ M.,
KETELERS JY.
La mesure du débit coronaire par la méthode de
thermodilution.
Arch. Mal. Coeur 62 = 173, 1969.
- 34 - WEINBERG SL., CAGIRGAN CM., GROVE GR., SMITH G.
Measurement of coronary blood flow by precordial
monitoring.
Amer. J. Cardiol. 13 = 801, 1964.
- 35 - ZIERLER KL.
Circulation times and the theory of indicator
dilution methods for determining blood flow and
volumes in Handbook of Physiology, Circulation.
- 36 - ZIERLER KL.
Theory of the use of arterio venous differences
for measuring metabolism in steady and non steady
states.
J. Clin. Invest. 40 = 2111, 1961.

137 - ZIERLER KL.

Equations for measuring blood flow by external
monitoring of radio isotopes.

Circ. Res. 16 = 309, 1965.

